



Le SAS après « SERVE-HF » et « SAVE » : le cardiologue doit-il encore le rechercher et le traiter?

P.Escourrou

Centre de Médecine du Sommeil

Hôpital Antoine Bécère

92140 Clamart

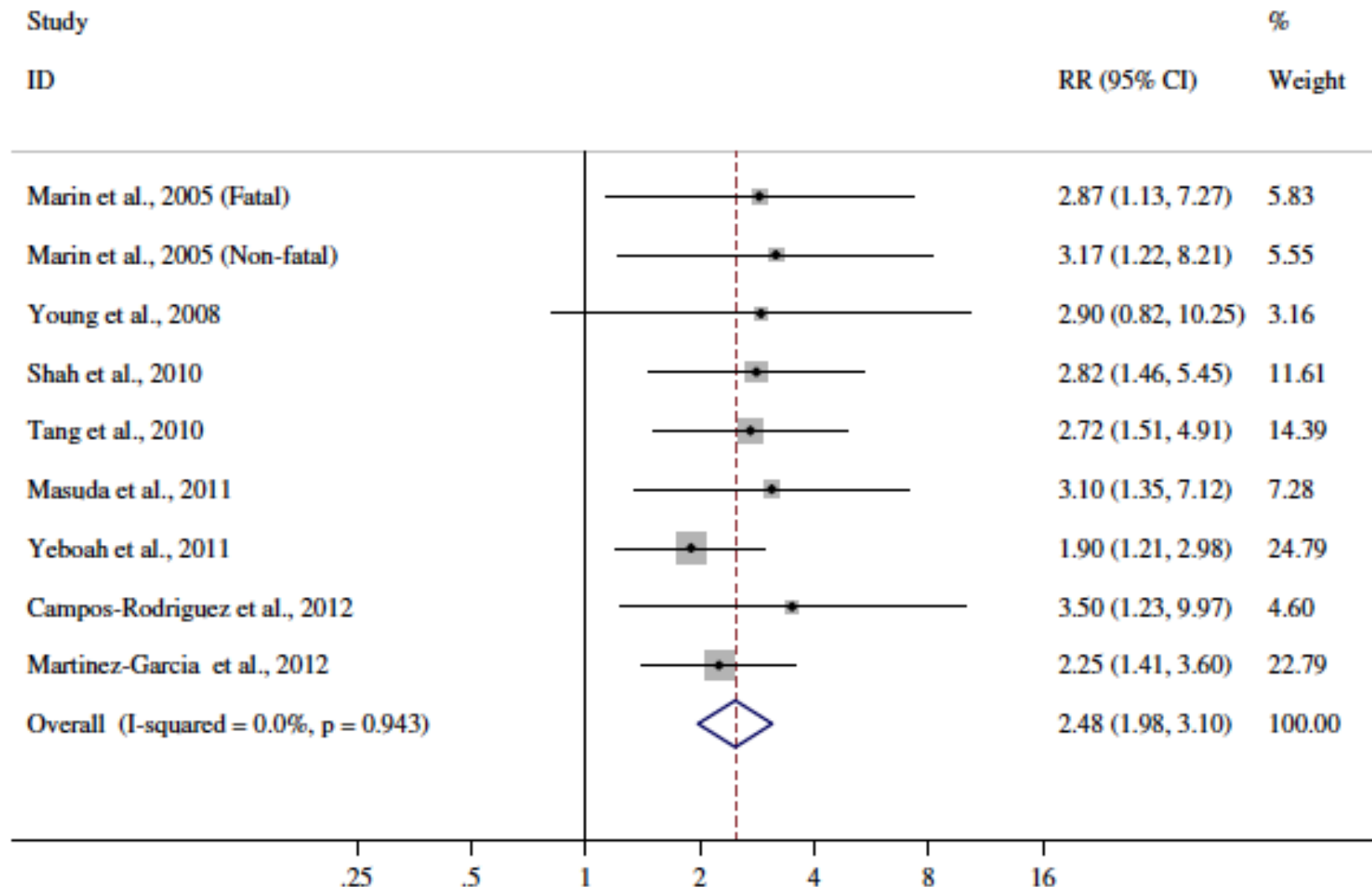
pierre.escourrou@aphp.fr

Hôpitaux
universitaires
Paris-Sud
Antoine-Bécère Bicêtre Paul-Brousse

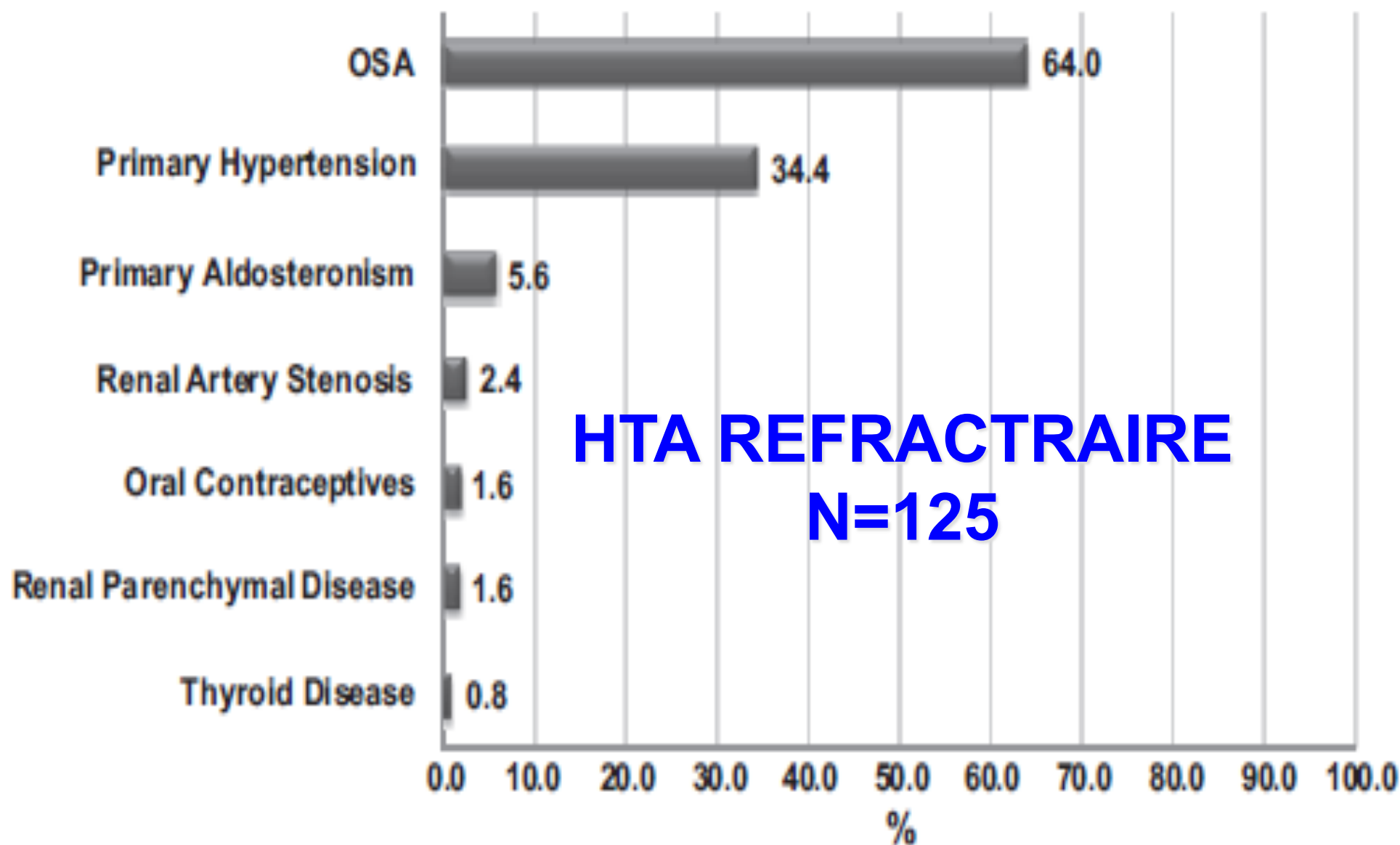
ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Méta-analyse de la relation SAHOS et toutes maladies CV

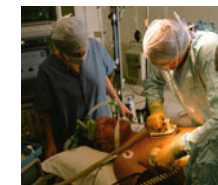
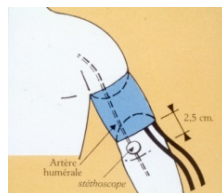
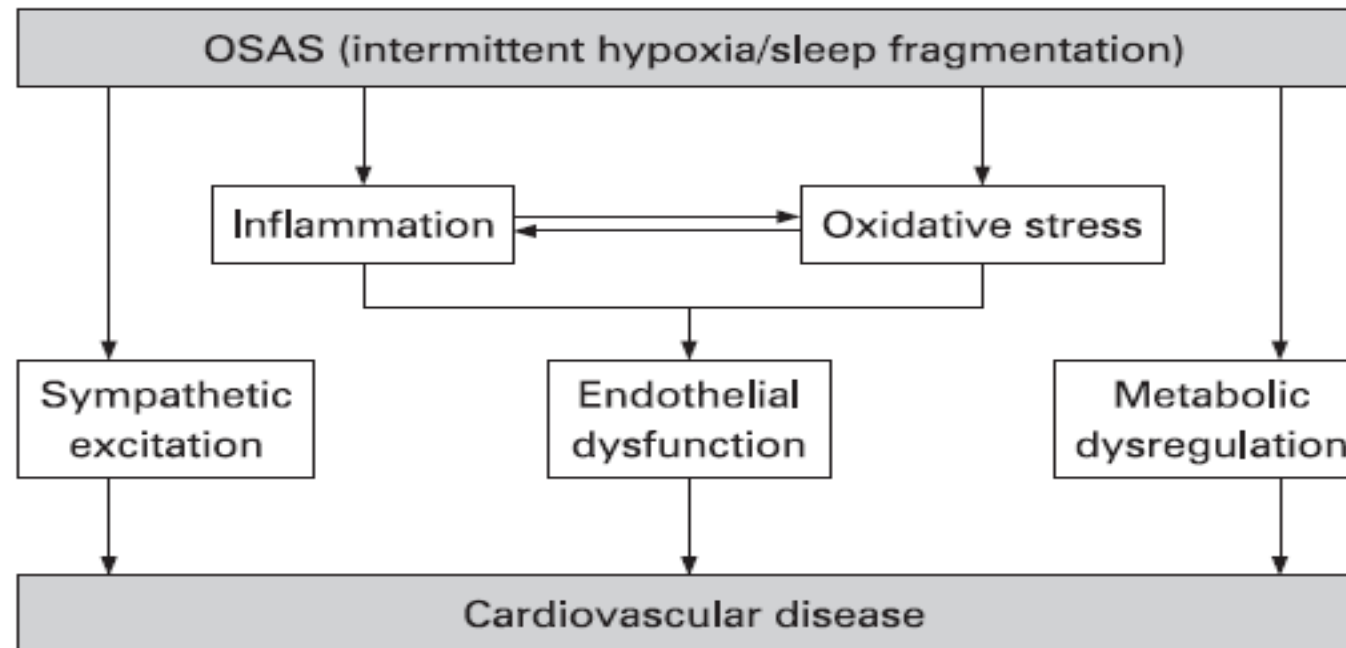
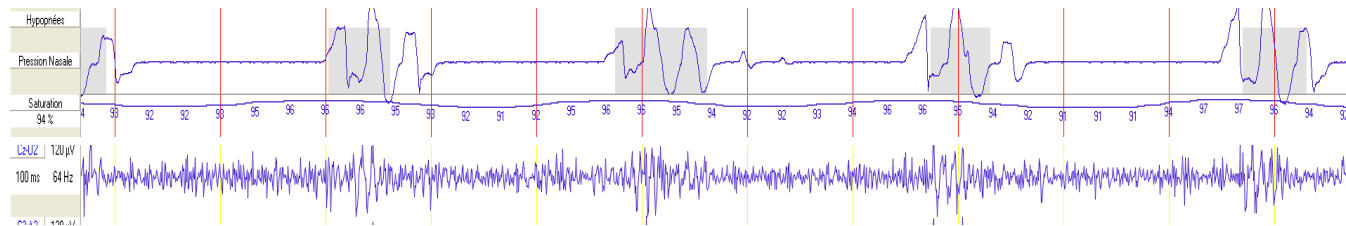
J.-Y. Dong et al. / Atherosclerosis 229 (2013) 489–495



SAHOS et causes d' HTA réfractaire

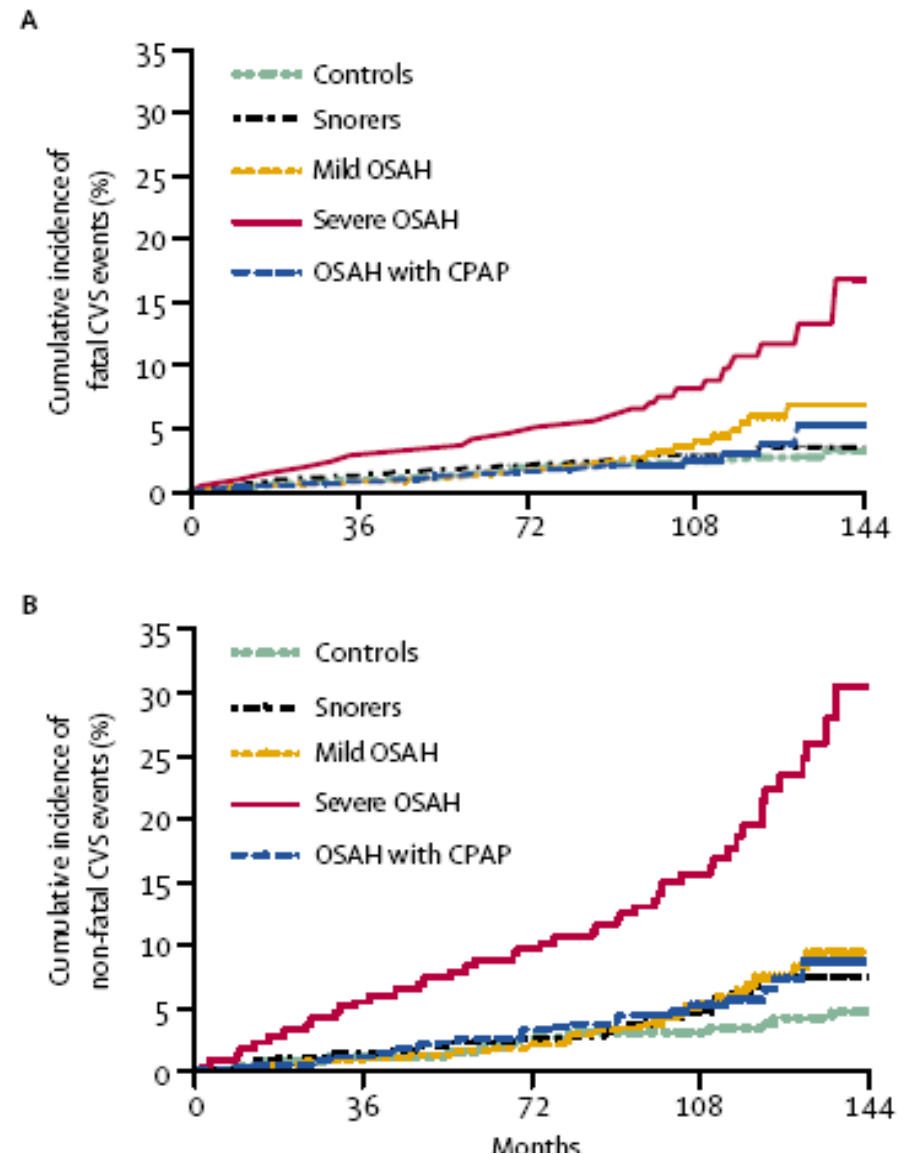


Conséquences CV du SAHOS: de la physiopathologie aux maladies



Pronostic à long terme du SAHOS sévère traité et non traité

- Marin et al Lancet 2005
- Homme: suivi de 10 ans
 - 264 normaux, 377 ronfleurs, 403 SAS modérés (<30/h) non traités
 - 235 sévères (>30/h) non traités, et 372 avec CPAP
- Risque:
 - Acc CV fatal (IDM, AVC) x **2.87**
 - Acc CV non fatal x **3,17**



Effet de la PPC sur les marqueurs de risque CV

- L'efficacité du traitement par PPC a été démontrée au cours de nombreux essais randomisés sur:
 - La dysfonction endothéliale
 - La rigidité artérielle
 - L'épaisseur intima-média
 - Les marqueurs inflammatoires
 - La sensibilité à l'insuline
 - Les troubles du rythme cardiaque
- L'effet est en général positif sur les fonctions vasculaires et métaboliques et sur les composantes de l'athérogénèse.

Schwarz EI, Respirology 2015. Vlachantoni IT, Sleep Med Rev. 2013. Drager LF, Am J Respir Crit Care Med. 2007. Wang J, J Am Heart Assoc. 2015. Javaheri S, J Am Coll Cardiol. 2017

ORIGINAL ARTICLE

SERVE-HF

Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure

Martin R. Cowie, M.D., Holger Woehrle, M.D., Karl Wegscheider, Ph.D.,
 Christiane Angermann, M.D., Marie-Pia d'Ortho, M.D., Ph.D.,
 Erland Erdmann, M.D., Patrick Levy, M.D., Ph.D., Anita K. Simonds, M.D.,
 Virend K. Somers, M.D., Ph.D., Faiez Zannad, M.D., Ph.D.,
 and Helmut Teschler, M.D.

1325 patients en IC

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Control (N=659)	Adaptive Servo-Ventilation (N=666)
Concomitant cardiac medication — no./total no. (%)		
ACE inhibitor or ARB	603/659 (91.5)	613/666 (92.0)
Beta-blocker	611/659 (92.7)	612/666 (91.9)
Aldosterone antagonist	325/659 (49.3)	316/666 (47.4)
Diuretic	561/659 (85.1)	561/666 (84.2)
Cardiac glycoside	124/657 (18.9)	149/666 (22.4)
Antiarrhythmic drug	89/659 (13.5)	128/666 (19.2)

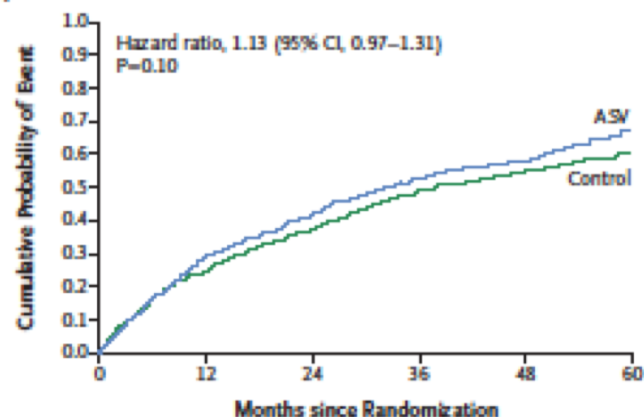
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Control (N=659)	Adaptive Servo-Ventilation (N=666)
Age — yr	69.3±10.4	69.6±9.5
Male sex — no. (%)	599 (90.9)	599 (89.9)
Body weight — kg	86.1±17.5	85.6±15.8
Body-mass index ‡	28.6±5.1	28.4±4.7
NYHA class — no./total no. (%)		
II	194/654 (29.7)	195/662 (29.5)
III	454/654 (69.4)	456/662 (68.9)
IV	6/654 (0.9)	11/662 (1.7)
Left ventricular ejection fraction — % ‡		
Mean	32.5±8.0	32.2±7.9
Range	9.0–71.0	10.0–54.0

- Ventilation Auto-asservie Vs. Trait médical
- Suivi 31 mois
- Observance: 40% des ASV avec observance <3H

SERVE-HF

A Primary End Point



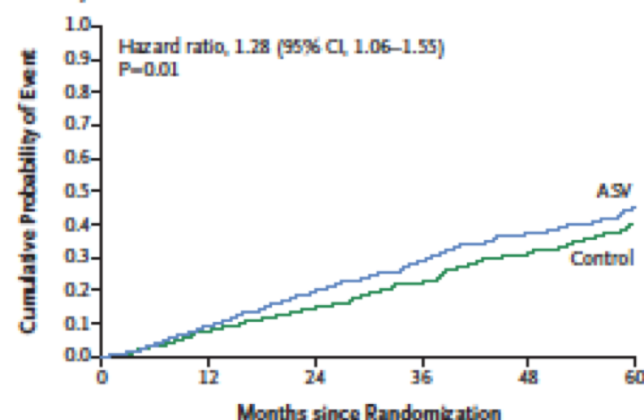
No. at Risk

Control	659	463	365	222	136	77
ASV	666	435	341	197	122	52

Figure 2. Cumulative Incidence Curves for the Primary End Point, Death from Any Cause, and Cardiovascular Death.

The primary end point was a composite of death from any cause, lifesaving cardiovascular intervention (cardiac transplantation, implantation of a long-term ventricular assist device, resuscitation after sudden cardiac arrest, or appropriate shock for ventricular arrhythmia in patients with an implantable cardioverter-defibrillator), and unplanned hospitalization for worsening chronic heart failure.

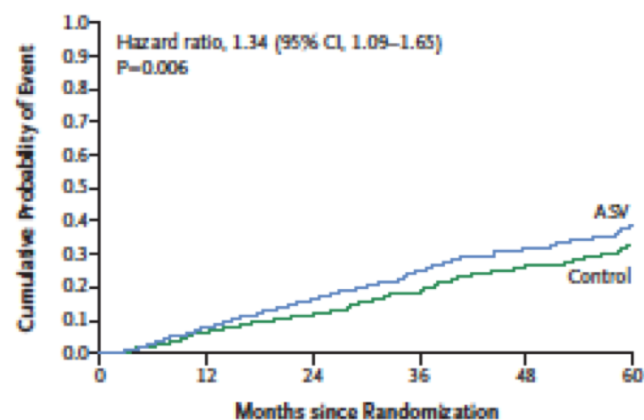
B Death from Any Cause



No. at Risk

Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97

C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97

RESULTS

In the adaptive servo-ventilation group, the mean AHI at 12 months was 6.6 events per hour. The incidence of the primary end point did not differ significantly between the adaptive servo-ventilation group and the control group (54.1% and 50.8%, respectively; hazard ratio, 1.13; 95% confidence interval [CI], 0.97 to 1.31; $P=0.10$). All-cause mortality and cardiovascular mortality were significantly higher in the adaptive servo-ventilation group than in the control group (hazard ratio for death from any cause, 1.28; 95% CI, 1.06 to 1.55; $P=0.01$; and hazard ratio for cardiovascular death, 1.34; 95% CI, 1.09 to 1.65; $P=0.006$).

ORIGINAL ARTICLE

« SAVE »

CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea

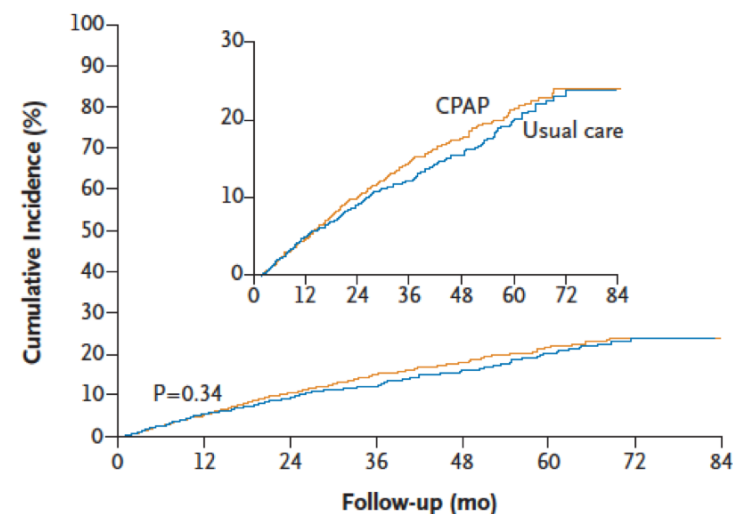
R. Doug McEvoy, M.D., Nick A. Antic, M.D., Ph.D., Emrn

Prévention secondaire:

- 2717 SAHOS peu somnolents avec M coronaire ou Cérébrovasculaire
- Randomisation: CPAP 3,3h ou Tt médical
- Suivi 3,7 ans
- **Pas d'effet sur l'incidence CV**
- Effet sur Somnolence, qualité de vie, Humeur

Critiques:

- Intention de traiter: déviations nombreuses
- observance



No. at Risk								
CPAP	1346	1222	1118	754	482	278	146	146
Usual care	1341	1211	1108	727	499	290	103	103

Figure 2. Cumulative Event Curve of the Primary End Point.

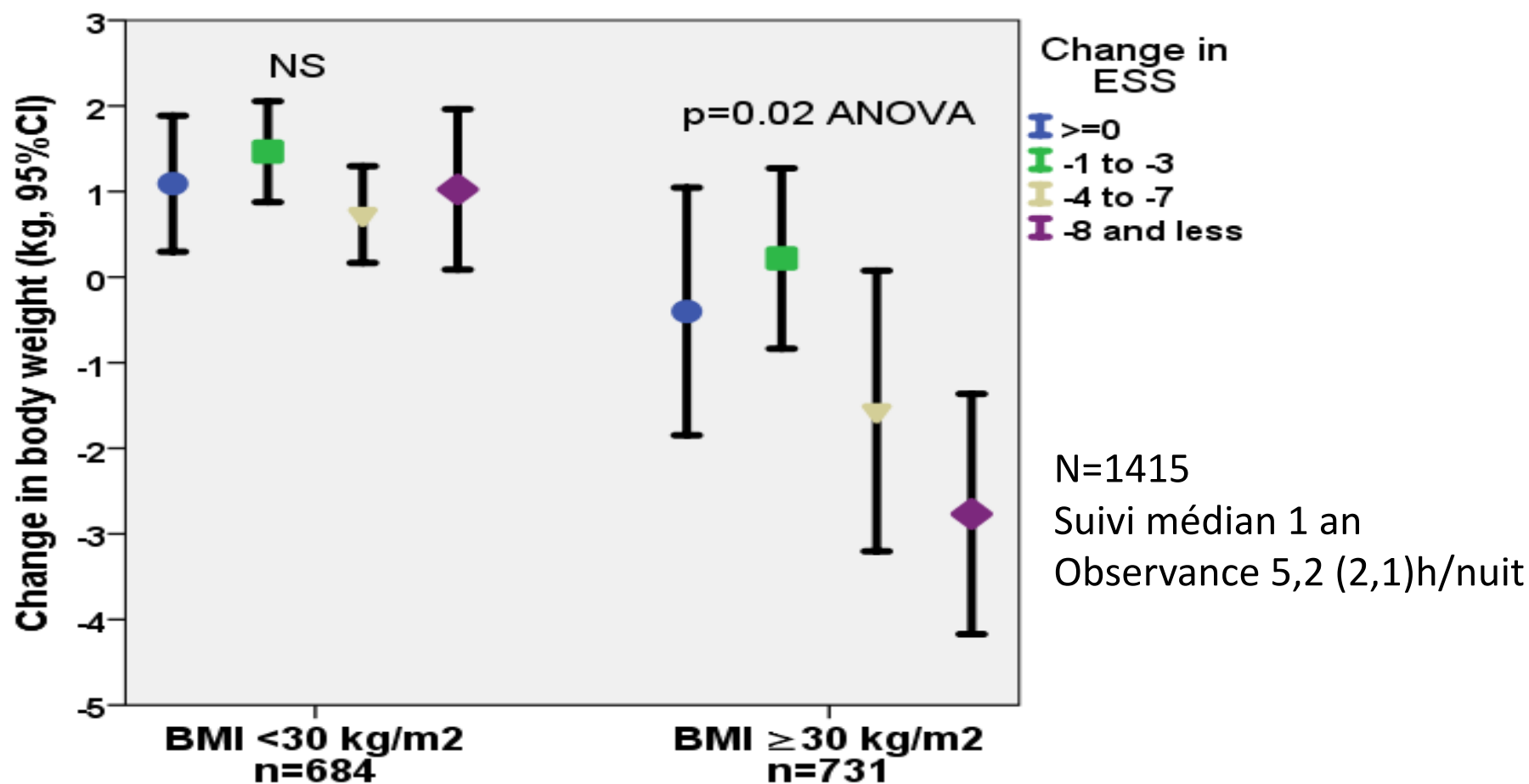
Shown is the cumulative incidence of a first primary end point (a composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure, unstable angina, or transient ischemic attack) in the group that received CPAP plus usual care (CPAP group) and in the group that received usual care alone (usual-care group). The inset shows the same data on an enlarged y axis.

Effet du traitement du SAOS sur la *prévention primaire* des maladies CV

- Effet sur le facteur de risque majeur: HTA
- Effet sur le poids

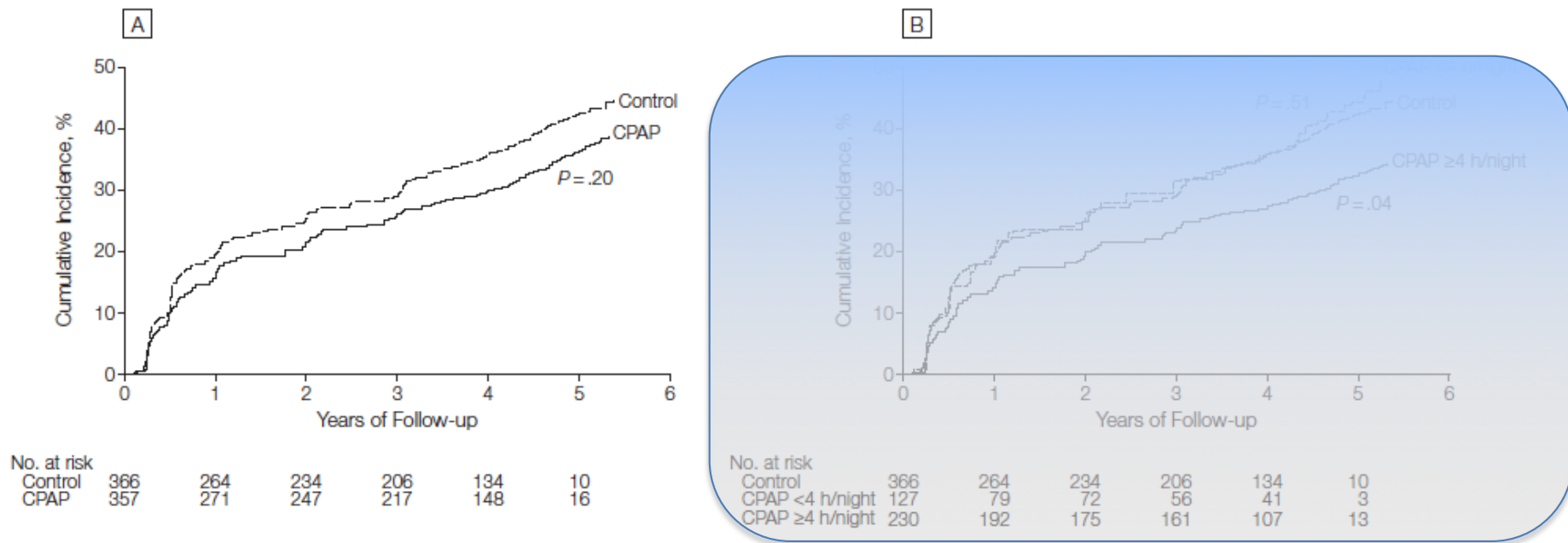
Change in Body Weight with CPAP

ESADA: 2018 (JSR in press)



SAHOS non somnolent: la PPC ne diminue pas l'incidence de l'HTA

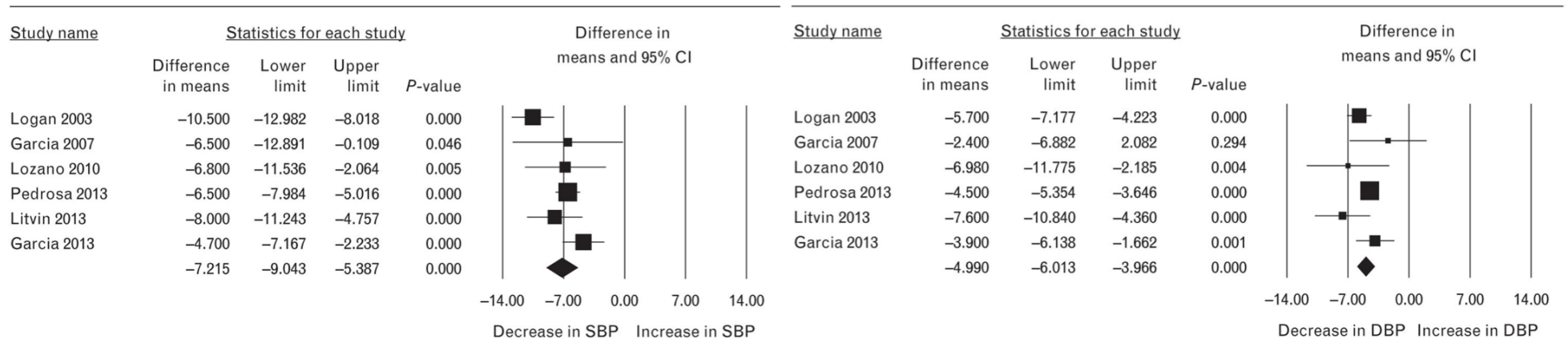
Figure 2. Cumulative Incidence of Hypertension or Cardiovascular Events During Follow-up



A, Cumulative incidence of hypertension or cardiovascular events for the intervention groups during follow-up and the P value for the incidence density ratio of continuous positive airway pressure (CPAP) vs control (Wald test). B, Panel A with CPAP group stratified according to adherence (<4 vs ≥4 h/night) and the P values for their incidence density ratios in reference to the control group.

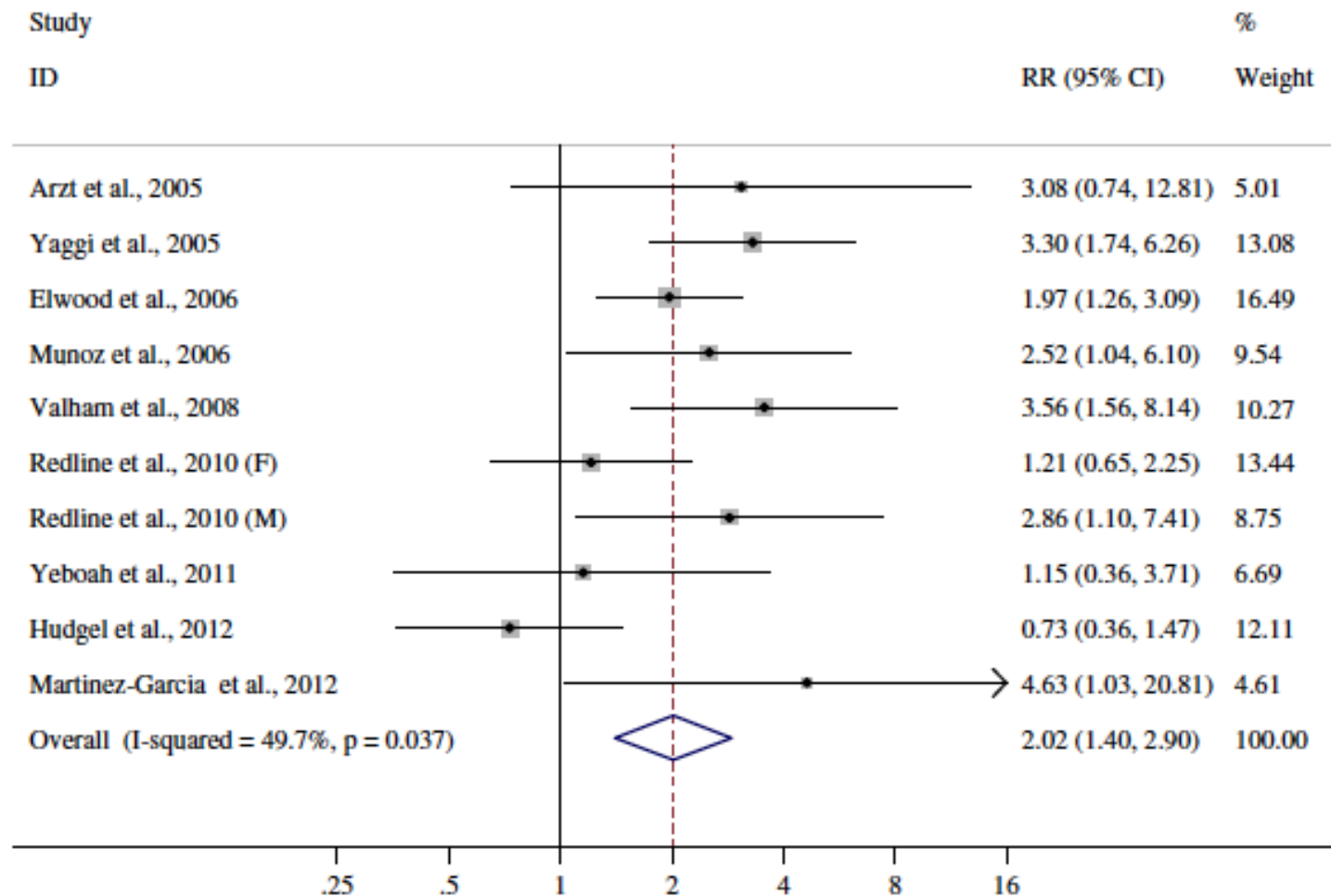
Effet de la PPC sur la PA dans l'HTA résistante: méta-analyse

6 études prospectives observationnelles ou randomisées
329 patients avec HT résistante
MAPA

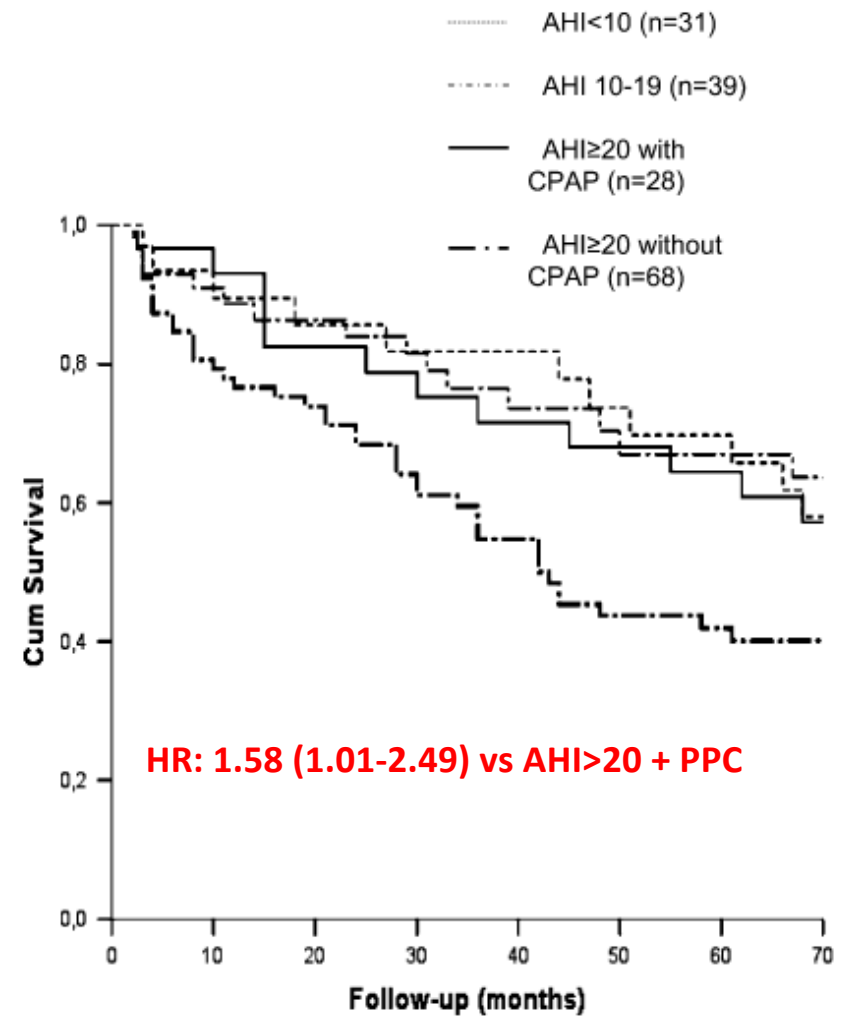
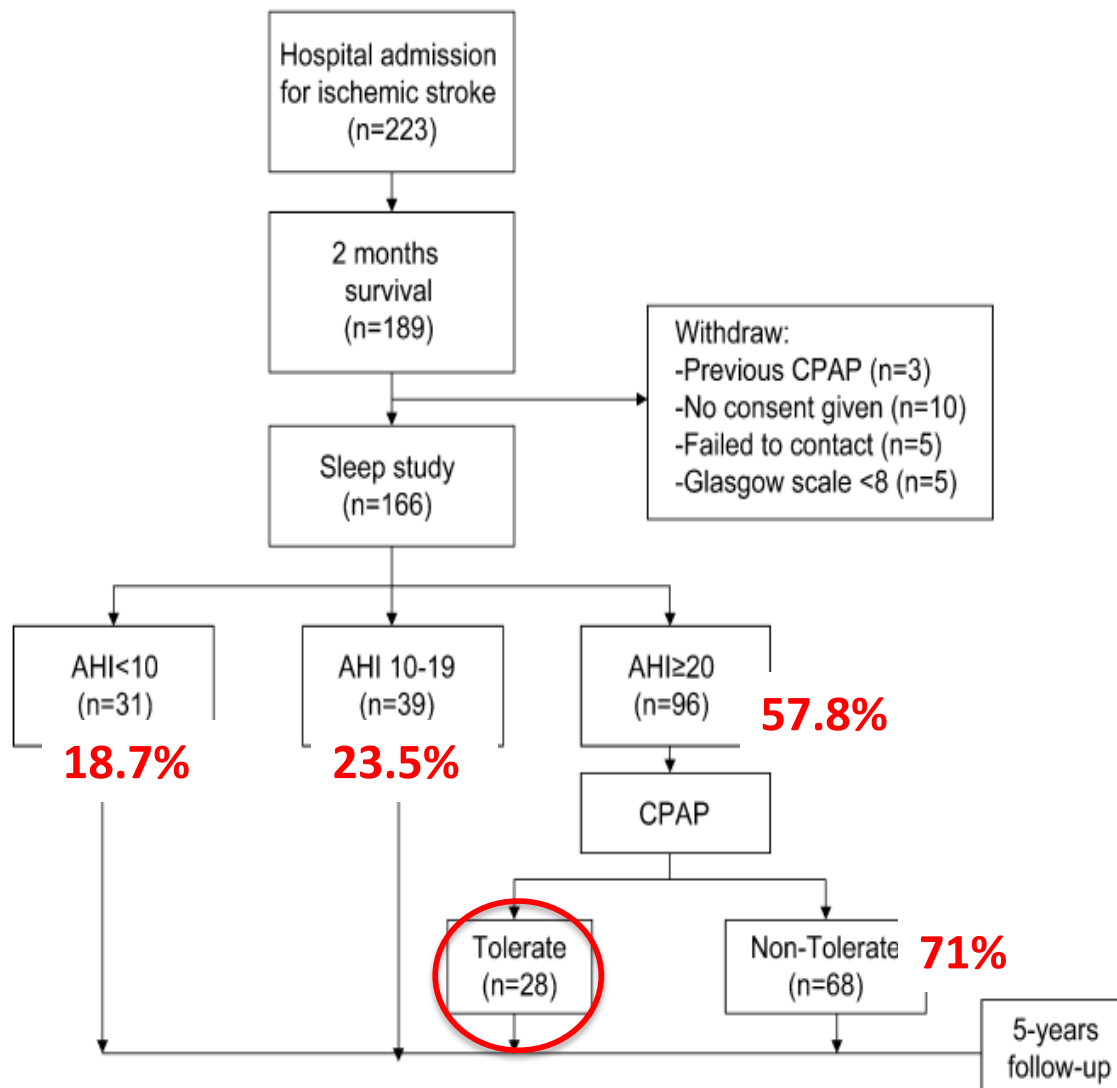


Méta-analyse de la relation SAHOS et AVC

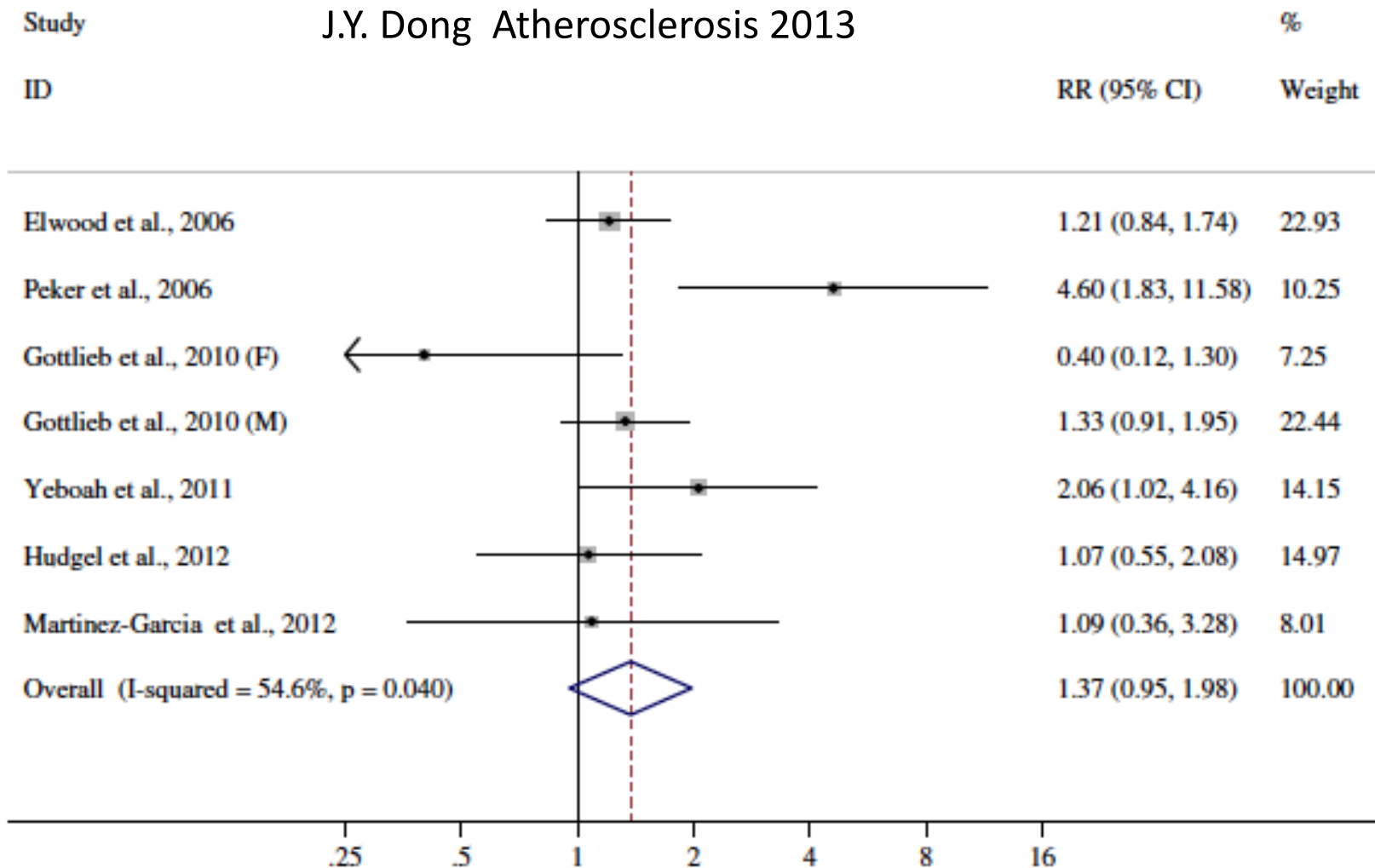
J.-Y. Dong et al. / Atherosclerosis 229 (2013) 489–495



Augmentation de la survie chez les patients avec SAHOS post AVC acceptant la PPC comparés aux patients intolérants



Méta-analyse de la relation SAOS et coronaropathies



PPC en Prévention secondaire dans la maladie coronaire:

Am J Respir Crit Care Med. First published online 25 Feb 2016 as DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC

Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Non-Sleepy Obstructive Sleep Apnea: The RICCADSA Randomized Controlled Trial

Yüksel Peker, Helena Glantz, Christine Eulenburg, Karl Wegscheider, Johan Herlitz, and Erik Thunström



244 patients coronaires

Randomisation CPAP vs.médical

Suivi: 57 mois

Critère composite:revascularisation, IDM, AVC, mortalité CV **effet NS**

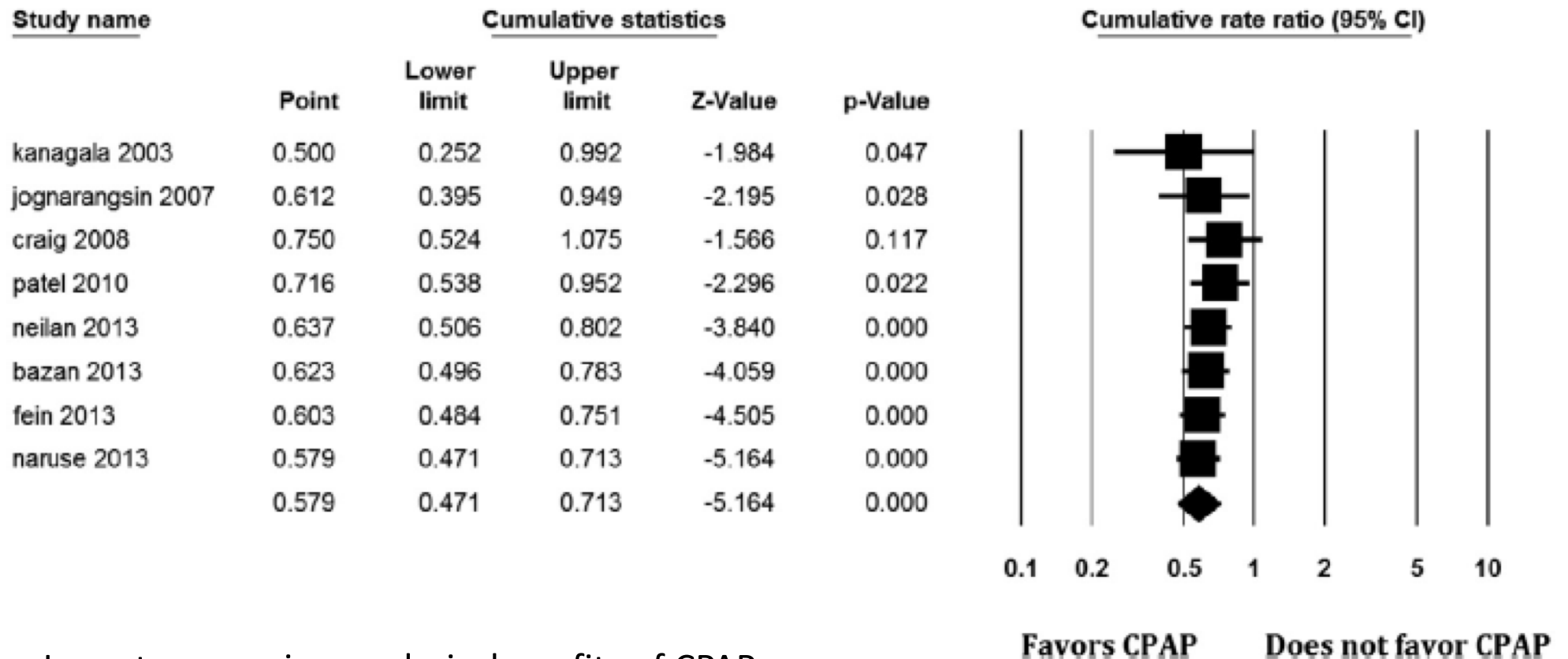
Table 3. Cox regression analysis of the association between time-dependent CPAP usage (hours/night) and adverse cardiovascular outcomes in 244 revascularized patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea without daytime sleepiness (49 patients reached the composite endpoint).

	Univariate			Multivariate		
	Hazard Ratio	95% CI	P Value	Hazard Ratio	95% CI	P Value
CPAP usage ≥ 3 hours/night	0.64	0.31–1.33	0.234	0.91	0.16–5.13	0.911
CPAP usage ≥ 4 hours/night	0.43	0.18–1.02	0.057	0.29	0.10–0.86	0.026
CPAP usage ≥ 5 hours/night	0.43	0.17–1.09	0.075	0.34	0.10–1.12	0.075

Definition of abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure, CI, confidence interval.

*Adjusted for age, gender, body mass index, apnea hypopnea index, current smoking, pulmonary disease, hypertension, diabetes mellitus, acute myocardial infarction, revascularization type at baseline, former revascularization, and left ventricular ejection fraction at baseline.

Le traitement par PPC diminue le risque de récurrence de FA



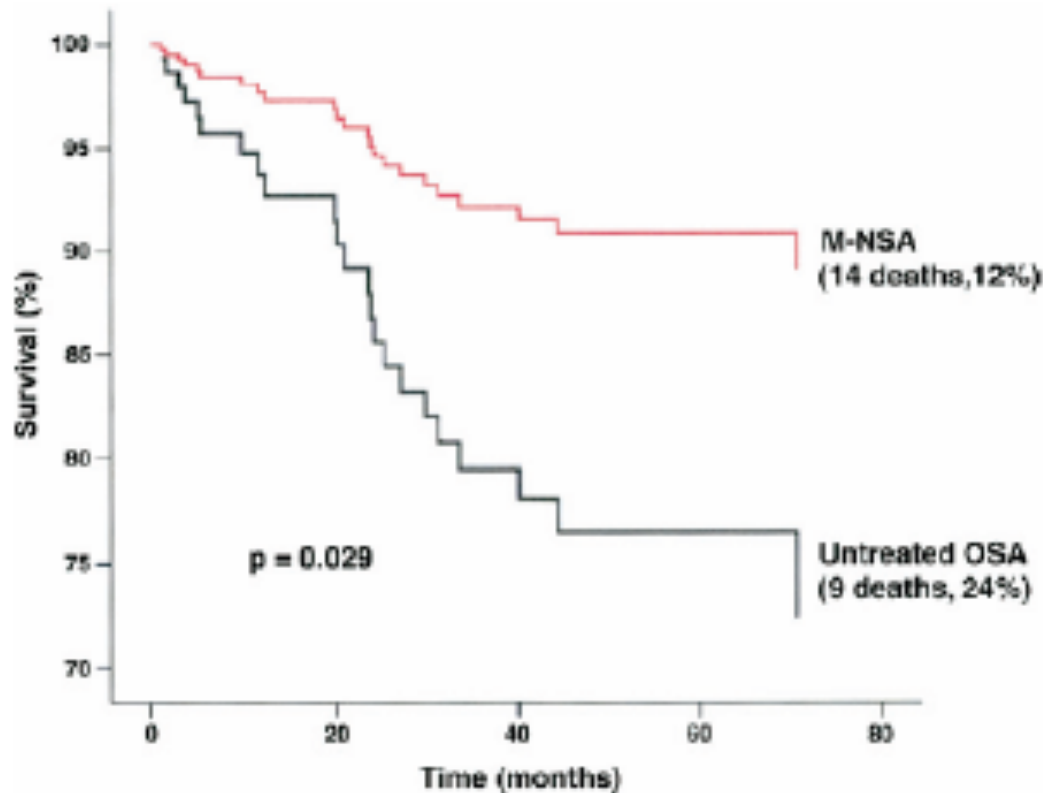
In metaregression analysis, benefits of CPAP were stronger for younger, obese, and male patients ($p < 0.05$).

Qreshi JAC 2015 meta-analyse

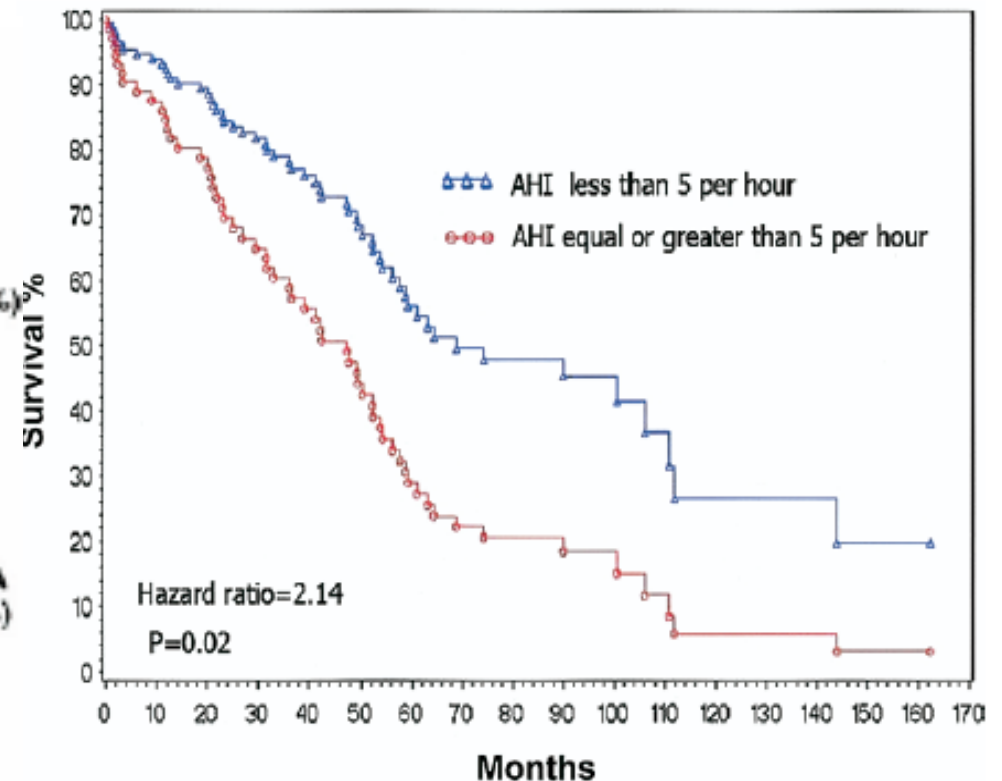
Valeur pronostique de la relation SAS insuffisance cardiaque (Études observationnelles)

SAHOS

SASC



Wang, JACC, 2007
164 pts: 113 Mild or No SA,
37 sévères non traités
Suivi 2,9 (2,2) ans

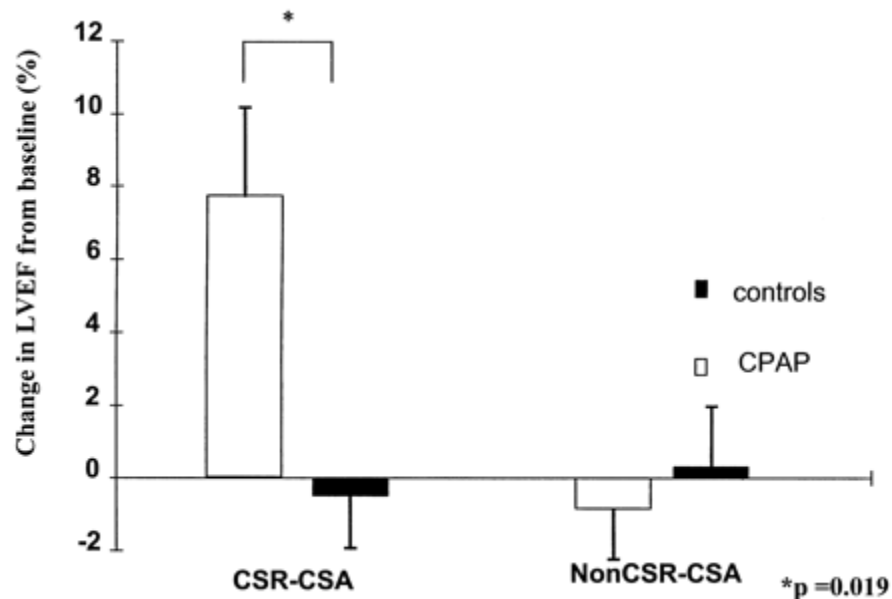


Javaheri, JACC, 2007
N=88 56 SASC et 32 sans SASC
Survie après ajustement sur tous les autres
cofacteurs

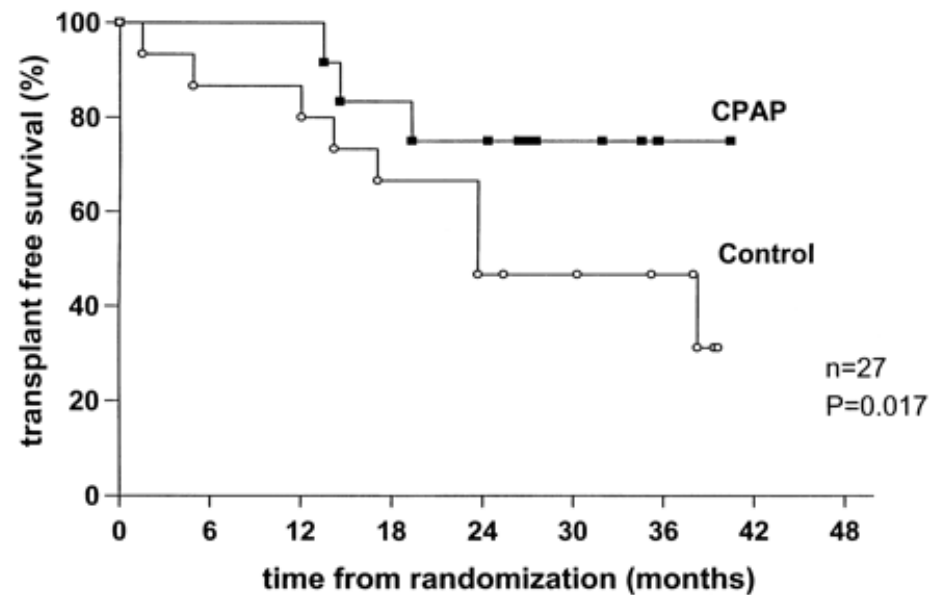
Effet de la PPC sur les variables cardiovasculaires et la survie chez des insuffisants cardiaques avec et sans respiration de Cheyne-Stokes

D.Sin et al, Circulation. 2000;102:61-66.

66 patients, étude randomisée contrôlée



LVEF à 3 mois



Survie sans greffe (2.2 ans)

La CPAP améliore les TRS et diminue l'excitabilité cardiaque dans l'IC

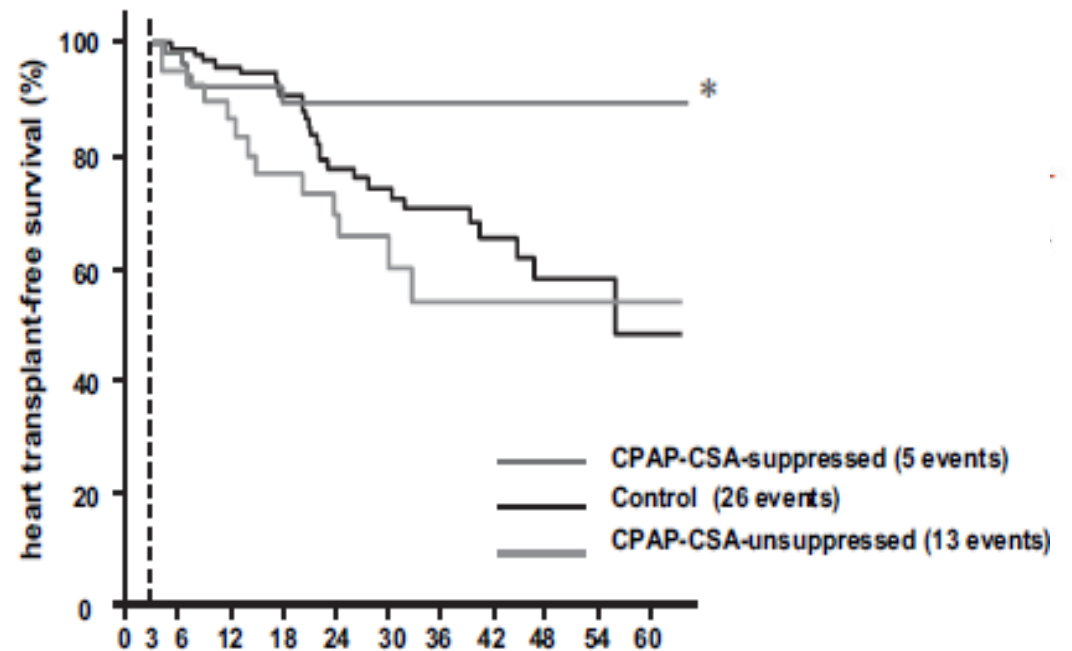
- Javaheri S, Circulation 101, 2000
- 29pts
- 8 OSAS
- 21 CSA

	CPAP-Nonresponsive			CPAP-Responsive		
	Baseline	CPAP	P	Baseline	CPAP	P
PVCs, n/h	223±357	192±321	0.1	66±117	18±20	0.054
Couplets, n/hr	4.7±9	5±8	0.2	3.2±6	0.2±0.2	0.031
VT, n/hr	0.4±1	0.9±2	0.3	1.1±3.2	0.05±0.1	1.0
Baseline SaO ₂	96±1	95±3	0.5	95±2	97±1	0.016
Lowest SaO ₂ , %	74±12	86±6	0.04	79±5	91±3	0.008
SaO ₂ <90%, %TST	31±17	12±17	0.2	10±9	0.06±0.2	0.008
Arl, n/hr	31±25	36±31	0.5	19±13	9±6	0.023

PVCs indicates premature ventricular contractions; VT, ventricular tachycardias; SaO₂, saturation measured by pulse oximetry; TST, total sleep time; ArI, arousal index. Two patients in the CPAP-responsive group had OSA, and the remaining patients had CSA; n=8 in each group. Values are mean±SD.

Etude CANPAP: CPAP for central apnea in CHF

- *Bradley et al, NEJM, 2005*
- 258 pts, 63 ans,
- FE 24,5 %
- CPAP 128, Control 130
- Suivi 2 ans
- Pas de diff: nb hospitalisation
qualité de vie
- Moins bon résultat initial pour
la PPC -> arrêt



number at risk	Time from enrollment (mo)									
	0	3	6	12	18	24	30	36	42	48
CPAP-CSA-suppressed (n=57)	51	38	31	27	23	21	15	11	7	3
Control (n=110)	99	83	71	50	41	33	22	15	9	3
CPAP-CSA-unsuppressed (n=43)	36	27	22	18	12	9	6	6	4	2

Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea

A Systematic Review and Meta-analysis

Jie Yu, MD; Zhen Zhou, MD; R. Doug McEvoy, MD; Craig S. Anderson, PhD; Anthony Rodgers, PhD; Vlado Perkovic, PhD; Bruce Neal, PhD

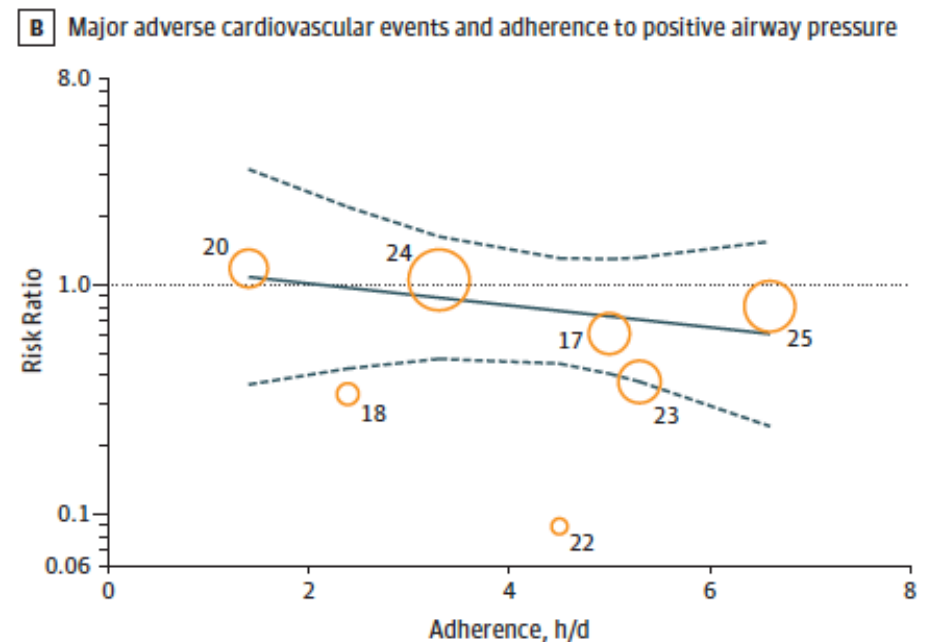
méta-analyse de 10 essais randomisés (9 CPAP/1 ASV pour 8 SAHOS et 2 SASC) incluant 7266 patients

Pas d'association significative de la PPC comparée au contrôle (ou sham PAP) sur un composite d'événements coronaires, AVC ou décès vasculaire
RR, 0.77 [95%CI, 0.53-1.13].

Ni avec chaque événement individuel ou toute cause de DC.

Limitations:

seulement 4562 SAHOS (73% par SAVE), suivi 6 mois to 6 ans et observance PPC 1.4 to 6.6 heures



Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea

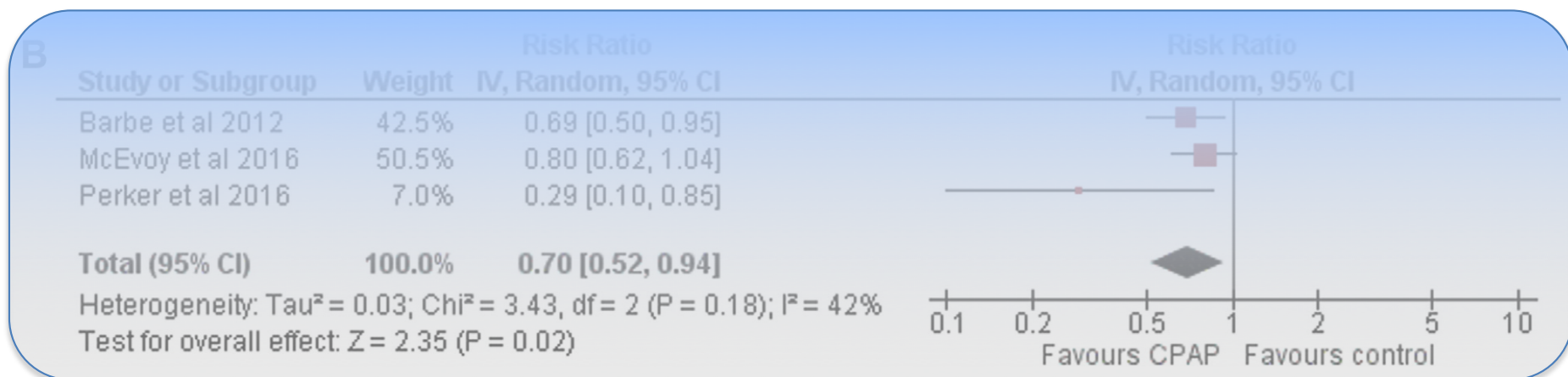
Am J Cardiol 2017

Ahmed S. Abuzaid, MD^a, Haitham S. Al Ashry, MD^{b,*}, Ayman Elbadawi, MD^c, Ha Ld, MD^c,

- 4 RCT, 3780 patients,
- SAHOS dont SAVE pour 65% des patients, Asie 64%
- suivi 4 ans

PPC non associée à une réduction du RR de MACE (0,94 0,78-1,15, p=0,93)

Sauf dans le Groupe CPAP>4h
(RR=0,70 95%CI 0,52-0,94, p=0,02)



Obstructive sleep apnea during REM sleep: Clinical relevance and therapeutic implications

Mohammed Alzoubaidi¹ and Babak Mokhlesi¹

¹Section of Pulmonary and Critical Care, Sleep Disorders Center, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

- Le SAHOS en REM est associé à la prévalence de et l'incidence de l'HTA, du non-dipping de la PA nocturne et de l'augmentation de la résistance à l'insuline (*indépendamment de l'IAH non-REM*).
- La PPC pendant 4H pour 70% des nuits (*MEDICARE soit 2,8H/nuit*) ne couvre pas les périodes de REM de fin de nuit

Rôle du pre-conditioning?

Sleep Breath (2013) 17:819–826
DOI 10.1007/s11325-012-0770-7

ORIGINAL ARTICLE

Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning?

Neomi Shah • Susan Redline • H. Klar Yaggi •



Sleep Medicine Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/smr



CLINICAL REVIEW

Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: Implications to the heart and brain

Lena Lavie*



Phénotypes de SAHOS et maladies cardiovasculaires

Zinchuk, Thorax 2017

1247 pts suivis sur 4,9 (1,9) ans

Plusieurs phénotypes sont distingués suivant: la qualité du sommeil, la dysrégulation autonome, les troubles respiratoires et l'hypoxie.

Le risque de survenue d'événement CV dépend du phénotype polysomnographique mais non de la valeur de l'IAH

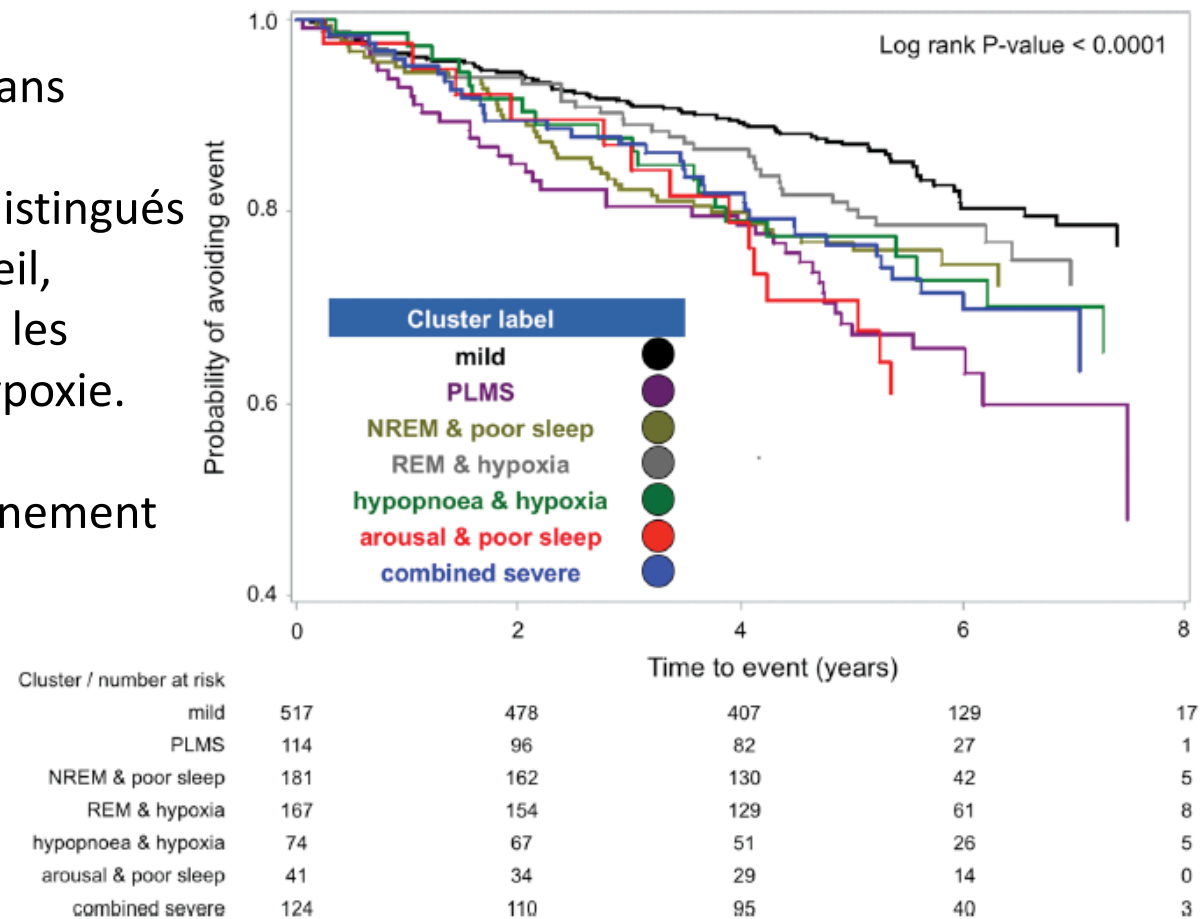


Figure 1 Kaplan-Meier survival probability curves for risk of acute coronary syndrome, transient ischaemic attack, stroke or death for seven polysomnographic clusters. NREM, non-rapid eye movement; PLMS, periodic limb movements of sleep; REM, rapid eye movement.

Conclusions

- En **prévention primaire**:
 - Il est intéressant de dépister les SAS dans l'**HTA réfractaire** et de les traiter avec une observance suffisante (PPC >4H, OMA)
 - dépister et traiter les SAS **somnolents**: risque accidentel
- En **prévention secondaire**:
 - Dépister et traiter les SAS pour éviter la **récidive de FA**

Conclusions

- Dans la **maladie coronaire** ou l'**insuffisance cardiaque** (SAS **non** somnolents)
 - L'évaluation des traitements spécifiques à certains **phénotypes** de SAHOS est une piste intéressante
 - Nécessité d'autres **études randomisées avec une puissance statistique** suffisante (facteur x 5 à 10 nécessaire pour réponse de type pharmacologique).
 - **Observance** supérieure à 4H/nuit

Conclusion: se méfier des apparences



Conclusions du débat

- Les études SERVE-HF et SAVE ont des **limitations méthodologiques** importantes
- Elles ne remettent pas en cause l'**épidémiologie** ni la **physiopathologie** de l'association SAS et maladies CV
- Il est nécessaire d'avoir des études randomisées d'**effectifs** plus importants pour conclure
- Le **dépistage** reste nécessaire