



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

29 juin 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	AUTOSET CS , dispositifs de ventilation auto-asservie
Modèles et références :	AUTOSET CS et AUTOSET CS2
Fabricant :	RESMED Ltd
Demandeur :	RESMED SAS FRANCE
Indications :	Ventilation auto-asservie pour le traitement symptomatique des patients insuffisants cardiaques ayant une respiration de Cheyne-Stokes ou souffrant d'apnée centrale du sommeil, avec ou sans obstruction des voies aériennes supérieures.
Données disponibles :	Sept études prospectives comparatives et trois études prospectives non-comparatives, ayant évalué la ventilation auto-asservie dans le traitement des apnées du sommeil chez les insuffisants cardiaques, ont été versées par le demandeur. Ces études, majoritairement monocentriques, ont porté sur un nombre limité de patients (entre 11 et 51 patients), pendant des durées de suivi le plus souvent courtes (de 1 nuit à 12 mois). Deux études n'ont évalué l'efficacité de la ventilation auto-asservie que sur 1 nuit. Les principaux critères évalués dans ces études portaient sur les troubles du sommeil (index d'apnée/hypopnée, saturation nocturne en oxygène, index d'éveils..), des paramètres de l'insuffisance cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire gauche, concentration plasmatique du facteur natriurétique B, excrétion de catécholamines urinaires, test de marche de 6 minutes..), la qualité de vie et la somnolence diurne. Ces études montrent la correction des troubles du sommeil par la ventilation auto-asservie. L'évolution des paramètres de l'insuffisance cardiaque (ex : fraction d'éjection ventriculaire gauche et concentration plasmatique du facteur natriurétique B) étant cliniquement peu pertinente, l'amélioration du pronostic de l'insuffisance cardiaque n'est pas démontrée. Les résultats relatifs à la qualité de vie et à la somnolence diurne sont discordants et ne peuvent pas permettre de porter des conclusions.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données cliniques soumises ne permettent pas d'établir le bénéfice des dispositifs de ventilation auto-asservie de la gamme AUTOSET CS sur la morbi-mortalité des patients insuffisants cardiaques ayant une respiration de Cheyne-Stokes ou une apnée centrale du sommeil. Les résultats de l'étude SERVE-HF, en cours, multicentrique, internationale, devraient permettre d'évaluer l'impact de la correction des troubles du sommeil par ventilation auto-asservie sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

■ Modèles et références

La demande concerne deux dispositifs de ventilation auto-asservie de la gamme AUTOSET CS : AUTOSET CS, commercialisé au début des années 2000, et AUTOSET CS2, commercialisé en 2003. Les deux dispositifs ont le même principe de fonctionnement. AUTOSET CS2 est une évolution du dispositif d'origine AUTOSET CS avec les améliorations suivantes : réduction du poids, ajout de nouvelles alarmes (fuites, impédance circuit, alarme secteur), amélioration de l'interface utilisateur, ajout d'une fonction test circuit pour prendre en compte les modifications apportées par l'utilisateur (masque/accessoires), intégration de l'humidificateur chauffant.

■ Conditionnement

Le dispositif de ventilation avec circuit de ventilation et capteur de pression, ainsi qu'une sacoche de transport, est conditionné dans un carton.

■ Applications

Demande d'inscription sous nom marque pour un forfait hebdomadaire de prestation de ventilation auto-asservie < 12 heures par les dispositifs de la gamme AUTOSET CS (AUTOSET CS et AUTOSET CS2).

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Ventilation auto-asservie pour le traitement symptomatique des patients insuffisants cardiaques présentant une respiration de Cheyne-Stokes ou souffrant d'apnée centrale du sommeil, avec ou sans obstruction des voies aériennes supérieures. »

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sous nom de marque pour la ventilation auto-asservie dans le traitement des troubles du sommeil chez les patients insuffisants cardiaques.

Le dispositif AUTOSET CS, qui peut fonctionner selon un mode pression positive continue, peut être pris en charge dans l'indication suivante :

- Pression positive continue pour traitement de l'apnée du sommeil (forfait hebdomadaire 9).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa. Notification par SGS United Kingdom Ltd (0102), Royaume Uni.

■ Description

AUTOSET CS est un dispositif de ventilation auto-asservie, appartenant à la famille des aides inspiratoires avec pression expiratoire positive. AUTOSET CS comporte une unité centrale et un circuit de respiration. Le masque est fourni séparément, selon la prescription médicale. L'unité centrale assure la fourniture de l'air ambiant filtré et le contrôle de la respiration du patient via l'enregistrement de divers paramètres (ventilation cible, volume courant, indicateur apnée/hypopnée, fréquence respiratoire, pression expiratoire/inspiratoire...) et leur analyse à l'aide d'un algorithme. Le circuit de respiration est composé d'un tuyau à air de 2 m de long et d'un tube capteur de pression directement raccordé au masque.

Des accessoires peuvent être ajoutés : oxygène au masque, filtre antibactérien, humidificateur (intégré dans le modèle AUTOSET CS2), module ResLink (stocke les données sur l'observance

du patient et sur l'efficacité du traitement, notamment l'oxymétrie), module ResControl II (envoie les données à un système de polysomnographie pour un examen parallèle).

■ Fonctions assurées

AUTOSET CS est un dispositif de ventilation auto-asservie qui ajuste automatiquement le niveau d'aide inspiratoire en réponse aux efforts respiratoires du patient. L'aide inspiratoire est augmentée en cas d'hypoventilation et diminuée en cas d'hyperventilation. L'algorithme ASV-CS, intégré à l'unité centrale, assure le monitoring continu du débit respiratoire du patient et calcule l'aide inspiratoire requise pour atteindre le niveau de ventilation cible (fixé à 90% de la ventilation moyenne récemment enregistrée chez le patient). Le dispositif délivre également une pression expiratoire positive constante pour maintenir l'ouverture des voies aériennes supérieures. Le dispositif est réglé sur une fréquence respiratoire de sécurité de 15 respirations par minute, en cas d'apnée du patient.

Deux modes de fonctionnement sont disponibles pour AUTOSET CS :

- Mode ventilation auto-asservie (mode SV-CS) pour le traitement de la respiration de Cheyne-Stokes avec ou sans syndrome d'apnée obstructive du sommeil (non pris en charge sur la LPPR - objet de la présente demande).
- Mode pression positive continue (mode CPAP) pour le traitement du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (pris en charge sur la LPPR – forfait hebdomadaire 9).

■ Acte ou prestation associée

Le demandeur propose un encadrement identique à celui du forfait de ventilation assistée < 12 h (code LPP 1196270). Les prestataires de service, spécialisés dans l'assistance respiratoire, sont formés au fonctionnement du dispositif par les équipes régionales de spécialistes cliniques de la société RESMED.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

- 1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Toutes les études soumises ont été réalisées avec AUTOSET CS ou AUTOSET CS2.

1. Etudes prospectives comparatives

Les études prospectives comparatives ayant évalué la ventilation auto-asservie (VAS) dans le traitement des apnées du sommeil chez des insuffisants cardiaques sont listées dans le tableau suivant. Parmi elles, les études randomisées sont résumées dans des tableaux en annexe.

Auteur et année	Schéma de l'étude	Traitements comparés	Durée de traitement	Nombre de patients
Pepperell et al. 2003 ¹	- randomisée - double-aveugle - monocentrique	- VAS en mode thérapeutique - VAS en mode sub-thérapeutique	4 semaines	30 patients
Philippe et al. 2006 ²	- randomisée - monocentrique	- VAS - PPC	6 mois	25 patients
Morgenthaler et al. 2007 ³	- randomisée - cross-over - 2 centres	- VAS - VNDP	1 nuit	21 patients
Teschler et al. 2001 ⁴	- randomisée - cross-over - monocentrique	- VAS - Oxygénothérapie - PPC - VNDP	1 nuit	14 patients
Zhang et al. 2006 ⁵	- non-randomisée - cross-over - monocentrique	- VAS - Oxygénothérapie	2 semaines	14 patients
Hastings et al. 2008 ⁶	- non randomisée - 2 centres	- VAS - Absence de traitement	6 mois	19 patients
Oldenburg et al. 2009	Non précisé	- VAS - Absence de traitement	3 mois en moyenne	98 patients

VAS : ventilation auto-asservie

VNDP : ventilation nasale à double niveau de pression

PPC : pression positive continue

L'étude de Pepperell et al est une étude randomisée en double aveugle ayant inclus 30 patients et ayant comparé (15 patients par groupe) la ventilation auto-asservie (VAS) en mode thérapeutique (groupe traité) à la VAS en mode sub-thérapeutique (groupe contrôle). L'objectif principal était l'amélioration de la somnolence diurne des patients, évaluée par le test de vigilance d'Osler. Le test d'Osler évalue l'aptitude des patients à rester éveillés (réponse à une stimulation lumineuse), pendant 40 min dans une pièce sombre. Les patients traités par VAS pendant 1 mois ont montré une amélioration du test d'Osler. L'augmentation du score d'Osler observé (+7,9 min) était du même ordre de grandeur que celle observée (+6,8 min) dans une étude évaluant l'effet de la ventilation par pression positive continue chez des patients ayant une apnée obstructive du sommeil ⁷. L'étude de Pepperell a montré, dans le groupe traité, une diminution significative de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH), du facteur natriurétique de type B, ainsi que de l'activité sympathique (évaluée par le taux de catécholamines urinaires) mais pas d'amélioration de la qualité de vie.

Cette étude est satisfaisante d'un point de vue méthodologique. Les patients inclus sont représentatifs de la population cible (NYHA II à IV, sous traitement médical stable). Cependant, l'étude porte sur un nombre limité de patients. De plus, le choix du critère de jugement principal est discutable dans la mesure où les patients ayant une respiration de Cheyne-Stokes souffrent moins de fatigue diurne que ceux ayant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ⁸. Cette observation peut expliquer l'absence d'amélioration de la qualité de vie.

¹ Pepperell JCT, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR et al. "A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure." Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:1109-14.

² Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L et al. "Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period." Heart 2006;92(3):337-42.

³ Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, Brown LK. "Adaptive servoventilation versus non-invasive positive pressure ventilation for central, mixed and complex sleep apnea syndromes." Sleep 2007;30(4):468-75.

⁴ Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. "Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure." Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(4):614-9.

⁵ Zhang X, Yin K, Li X, Jia E, Su M. "Efficacy of adaptive servoventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration." Chin Med J 2006;119(8):622-7.

⁶ Hastings PC, Vazir A, Meadows GE, Dayer M, Poole-Wilson PA, McIntyre HF et al. "Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: a real world study." Int J Cardiol 2010;139(1):17-24.

⁷ Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR. "Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial." Lancet 1999;353:2100-5.

⁸ Brack T. "Traitement de la respiration de Cheyne-Stokes dans l'insuffisance cardiaque." Forum Med Suisse, 2006;6:1092-6

Philippe et al ont comparé l'observance et l'efficacité de la VAS à celle de la ventilation par pression positive continue (PPC) dans une étude randomisée ouverte en groupes parallèles sur six mois chez 25 patients insuffisants cardiaques stables (en classe II-IV de la NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 45%) ayant un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) de type central avec respiration de Cheyne-Stokes et jamais traité par ventilation nocturne. Le critère de jugement principal n'a pas été défini. L'observance était identique à 3 mois mais meilleure à 6 mois sous VAS par rapport à la PPC. Au cours des 6 mois, 3 patients sur les 12 sous VAS et 5 sur les 13 sous PPC ont arrêté leur traitement. Les auteurs ont expliqué l'échec de la PPC chez certains patients par l'impossibilité d'atteindre le niveau de pression optimal en raison d'une mauvaise tolérance hémodynamique. La diminution de l'indice d'apnée-hypopnée était également plus importante sous VAS que sous PPC. Les autres critères d'évaluation (fraction d'éjection ventriculaire gauche et qualité de vie) ont également été en faveur de la VAS. Cependant, la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche n'a été effectuée que chez 7 patients sous VAS et 6 sous PPC. La somnolence diurne des patients n'a pas été significativement améliorée. Les patients étaient peu ou pas somnolents à l'inclusion. Cette étude montre l'efficacité à long terme de la VAS, avec une meilleure observance par rapport à la PPC. Cependant, l'absence de groupe contrôle non-traité et le faible nombre de patients inclus limitent la portée de ces résultats.

L'étude de Morgenthaler et al est une étude randomisée croisée ouverte ayant comparé la ventilation nasale à double niveau de pression (VNDP) et la VAS pendant 1 nuit chez 21 patients insuffisants cardiaques (sans précision concernant le degré d'insuffisance cardiaque) avec apnée centrale de type respiration de Cheyne-Stokes, apnée mixte ou apnée complexe (définie par l'apparition d'apnées ou d'hypopnées centrales sous traitement par PPC), et supportant la ventilation. Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'indice d'apnée-hypopnée. L'étude a montré la supériorité de la VAS en terme de correction des apnées notamment centrales. Cependant, la significativité statistique du résultat n'a pas de pertinence clinique évidente : l'indice d'apnée-hypopnée sous VNDP est estimé à 6/heure et sous VAS à 0,8/heure. Dans les deux cas (sous VNDP et sous VAS), on observe une architecture du sommeil normale et une saturation nocturne en oxygène normale. Les patients peuvent donc être considérés comme « correctement traités » avec les deux modes de ventilation.

Teschler et al ont comparé l'efficacité sur 1 nuit de quatre méthodes de ventilation nocturne (oxygénothérapie, PPC, VNDP ou VAS) chez 16 patients insuffisants cardiaques stables avec respiration de Cheyne-Stokes, dans une étude randomisée ouverte croisée. Les critères d'inclusion ne définissaient pas le degré d'insuffisance cardiaque. Les critères de jugement n'ont pas été définis à priori. Les mesures réalisées ont porté sur les troubles respiratoires et du sommeil. Les résultats ont été en faveur de la VAS en ce qui concerne les événements respiratoires nocturnes (diminution de l'indice d'apnée-hypopnée). L'index de désaturation et l'index d'éveils a été amélioré par les quatre traitements évalués.

L'étude de Zhang et al est une étude ouverte non randomisée croisée ayant comparé, chez chaque patient, les effets de 14 nuits d'oxygénothérapie nocturne à ceux de 14 nuits de VAS (entrecoupées de 14 nuits sans traitement). Les patients insuffisants cardiaques avec respiration de Cheyne-Stokes avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche de $30,8 \pm 4,6$ % et un indice d'apnée-hypopnée nocturne de $33,8 \pm 5,9$ par heure. Les critères de jugement n'ont pas été définis à priori. Les mesures réalisées ont porté sur les troubles respiratoires et du sommeil et sur les paramètres de la fonction cardiaque. On a observé une diminution plus importante de l'indice d'apnée-hypopnée sous VAS ($6,5 \pm 0,8$ /h) que sous oxygénothérapie ($27,8 \pm 8,2$ /h), avec une amélioration plus importante de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($37,2 \pm 4,1$ % vs $33,2 \pm 5,1$ %), de la saturation nocturne en oxygène et du périmètre de marche. L'étude a certaines limites. L'administration des traitements dans le même ordre (O₂ puis VAS) peut expliquer l'évolution progressivement favorable de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et du périmètre de marche.

L'étude de Hastings et al, non randomisée, a inclus des patients insuffisants cardiaques ayant majoritairement des apnées obstructives dans le groupe traité. Cette population n'est pas représentative de l'indication revendiquée. Cette étude n'est donc pas retenue par la Commission dans la démonstration du rapport bénéfice/risque.

L'étude de Oldenburg et al (2009) a été soumise sous la forme d'un poster présenté au congrès 2009 de la Société Européenne de Cardiologie. Cette étude, n'ayant fait l'objet que d'une communication affichée, ne peut pas être retenue par la Commission dans la démonstration du rapport bénéfice/risque.

Ces études comparatives ^{1 2 3 4 5} ont porté sur un nombre limité de patients, pendant des durées de suivi souvent courtes ; deux études (Morgenthaler et Teschler) n'évaluant l'efficacité de la VAS que sur une seule nuit.

Ces études ^{1 2 3 4 5} montrent l'efficacité de la ventilation auto-asservie dans la correction des apnées du sommeil chez des patients insuffisants cardiaques (diminution de l'index apnée/hypopnée, amélioration de la saturation en oxygène...). Certaines études ont également montré une amélioration des paramètres de l'insuffisance cardiaque, telle que la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou la concentration du facteur natriurétique B. L'amélioration de la qualité de vie et de la somnolence diurne n'a cependant pas été mise en évidence de façon systématique. Aucune étude n'a permis de démontrer un bénéfice de la ventilation auto-asservie sur la morbi-mortalité des patients.

2. Etudes prospectives non-comparatives

Les études prospectives non-comparatives ayant évalué l'effet de la ventilation auto-asservie (VAS) chez des insuffisants cardiaques ayant une respiration de Cheyne-Stokes sont listées dans le tableau suivant.

Auteur et année	Schéma de l'étude	Traitements comparés	Durée de traitement	Nombre de patients
Oldenburg et al. 2008 ⁹	- monocentrique	- VAS seule (comparaison avant-après)	5,8 mois en moyenne [intervalle : 3 à 14 mois]	51 patients
Schädlich et al. 2004 ¹⁰ <i>En allemand</i> <i>Traduction soumise</i>	- monocentrique	- VAS seule (comparaison avant-après)	12 mois	20 patients
Töpfer et al. 2004 ¹¹ <i>En allemand</i> <i>Traduction soumise</i>	- monocentrique	- VAS seule (comparaison avant-après)	6 semaines	11 patients

VAS : ventilation auto-asservie

La série menée par Oldenburg et al a porté sur 29 patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$, en classe II-IV de la NYHA, ayant une respiration de Cheyne-Stokes (indice d'apnée-hypopnée $\geq 15/h$), traités par VAS, chez qui aucune option thérapeutique conventionnelle n'était possible. Les critères de jugement n'ont pas été définis a priori. Les mesures ont été réalisées avant la mise sous traitement puis après une période de suivie de 5,8 mois en moyenne (comprise entre 3 et 14 mois en fonction des patients). Elles ont porté sur les troubles respiratoires et du sommeil et sur les paramètres de la fonction cardiaque. L'étude a montré une efficacité de la VAS sur les anomalies du sommeil (l'indice d'apnée-hypopnée a diminué de $37,4 \pm 9,4 /h$ à $3,8 \pm 4,1 /h$), avec une baisse du facteur natriurétique de type B (de $2285 \pm 2192 \text{ pg/ml}$ à $1061 \pm 1293 \text{ pg/ml}$) et une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (de $28,2 \pm 6,9\%$ à $35,2 \pm 10,6\%$). Trois patients ont arrêté l'étude pour des

⁹ Oldenburg O, Schmidt A, Lamp B, Bitter T, Muntean BG, Langer C et al. "Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration." Eur J Heart Fail 2008;10(6):581-6.

¹⁰ Schädlich S, Königs I, Kalbitz F, Blankenburg T, Busse HJ, Schütte W. "Kardiale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung infolge Herzinsuffizienz während langfristiger nasaler Beatmungstherapie mittels adaptiver Servoventilation (AutoSet CS). Funktion cardiaque chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive et une respiration de Cheyne-Stokes sous traitement au long cours par ventilation auto-asservie (AutoSet CS)." Z Kardiol 2004;93(6):454-62

¹¹ Töpfer V, El-Sebal M, Wessendorf TE, Moraidis I, Teschler H. "Adaptive servoventilation bei chronischer Herzinsuffizienz: Wirkung auf Cheyne-Stokes-Atmung und Lebensqualität. Ventilation auto-asservie dans l'insuffisance cardiaque chronique: effet sur la respiration de Cheyne-Stokes et la qualité de vie." Pneumologie 2004;58(1):28-32.

problèmes de masque. Cette étude bien conduite mais simplement descriptive et sans groupe de comparaison ne permet pas d'affirmer si les modifications des paramètres de l'insuffisance cardiaque sont directement liées à la VAS ou à l'évolution spontanée de la maladie.

L'étude de Schädlich et al a consisté en un suivi descriptif mené sur 20 patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20% et 50% et en classe II à III de la NYHA, ayant une respiration de Cheyne-Stokes, traités par VAS pendant 1 an. Les critères de jugement n'ont pas été définis a priori. Les mesures réalisées ont porté sur les troubles respiratoires et du sommeil, sur les paramètres de la fonction cardiaque, sur la somnolence et la qualité de vie. La VAS a amélioré la qualité du sommeil en diminuant l'indice d'apnée-hypopnée et l'indice de micro-éveils et en améliorant l'hypoxie. Il n'y avait pas d'amélioration de la somnolence, ni de la qualité de vie des patients. Il y a eu une amélioration du test de marche de 6 minutes et une amélioration modeste de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. La méthodologie étant comparable à l'étude d'Oldenburg, des réserves identiques doivent être formulées.

Töpfer et al ont mené une étude descriptive sur 11 patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%, ayant une respiration de Cheyne-Stokes, traités par VAS pendant 6 semaines. Cette étude a montré que la VAS était efficace en réduisant l'indice d'apnée-hypopnée et l'index d'éveils et en améliorant la qualité de vie des patients. Aucune analyse sur les paramètres de l'insuffisance cardiaque n'a été réalisée.

Comme observé dans les études comparatives, ces études non-comparatives^{9 10 11} montrent une efficacité de la VAS pour corriger les troubles du sommeil chez des patients insuffisants cardiaques, et une amélioration des paramètres de l'insuffisance cardiaque. Les résultats relatifs à la qualité de vie et à la somnolence sont discordants et ne peuvent pas permettre de porter des conclusions.

3. Etude rétrospective

Une étude rétrospective monocentrique publiée par Allam et al en 2007 a comparé l'efficacité à court-terme (lors d'une épreuve de titration) de différentes techniques de ventilation : ventilation auto-asservie, pression positive continue et ventilation nasale à double niveau de pression. Cette étude n'est pas retenue par la Commission dans la démonstration du rapport bénéfice/risque, compte tenu de son caractère rétrospectif.

4. Etudes en cours

Le demandeur a soumis les résumés des protocoles de trois études (SERVE-HF, FACE et SATELIT-HF), en cours ou programmées. Ces études sont destinées à évaluer l'efficacité de la ventilation auto-asservie chez des patients insuffisants cardiaques.

Parmi ces études, la Commission souligne l'intérêt de l'étude SERVE-HF. Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets à long terme et le rapport coût/efficacité de la ventilation auto-asservie sur la mortalité et la morbidité de patients atteints d'insuffisance cardiaque stable due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche, recevant déjà un traitement médical optimal et ayant des troubles respiratoires du sommeil principalement d'origine centrale. Cette étude internationale, multicentrique doit inclure 1260 patients (dont 400 en France) randomisés (1 :1) vers le traitement témoin (prise en charge médicale optimale) ou vers le traitement actif (traitement médical optimal associé à la ventilation auto-asservie). Le critère principal de jugement est un critère de morbi-mortalité. Les patients seront suivis pendant 33 mois en moyenne (durée minimale de suivi : 24 mois - durée maximale de suivi : 45 mois). Cette étude devrait permettre d'évaluer l'impact du traitement des troubles du sommeil par ventilation auto-asservie sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

L'étude FACE est complémentaire de l'étude SERVE-HF. Elle a pour objectif de définir le profil de patients insuffisants cardiaques répondeurs à la ventilation auto-asservie. Il s'agit d'une étude multicentrique française de type prospectif observationnel avec groupe contrôle. Elle prévoit de suivre 300 patients pendant 24 mois.

Enfin, l'étude SATELIT-HF, dont le promoteur est la Société Française de Cardiologie, va évaluer le gain de performance physique chez des patients insuffisants cardiaques avec troubles du sommeil traités par ventilation auto-asservie par rapport à des patients avec entraînement physique seul.

Au vu des données cliniques soumises, la Commission note l'intérêt de la ventilation auto-asservie dans la correction des troubles du sommeil chez des patients insuffisants cardiaques ayant une respiration de Cheyne-Stokes ou une apnée centrale du sommeil. Elle souligne néanmoins le manque de démonstration d'une amélioration du pronostic de l'insuffisance cardiaque. L'évolution des paramètres de la fonction cardiaque, telle qu'une augmentation de quelques points de la fraction d'éjection ventriculaire, sont jugés cliniquement peu pertinents.

En l'absence d'étude ayant permis de démontrer un bénéfice de la ventilation auto-asservie sur la morbi-mortalité des patients, la Commission estime que le rapport effets thérapeutiques / effets indésirables du dispositif de ventilation auto-asservie AUTOSSET CS n'est pas établi chez les insuffisants cardiaques ayant une respiration de Cheyne-Stokes ou une apnée centrale du sommeil.

La Commission tient à souligner l'intérêt de l'étude SERVE-HF, mise en place par le demandeur. Cette étude devrait permettre d'évaluer l'impact du traitement des troubles du sommeil par ventilation auto-asservie sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention de la respiration de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque repose sur la prise en charge optimale de l'insuffisance cardiaque. La respiration de Cheyne-Stokes est fréquente en période décompensée de l'insuffisance cardiaque et peut disparaître avec l'amélioration hémodynamique ¹².

D'après les recommandations européennes ¹³ et américaines ¹⁴, cette prise en charge comprend des règles hygiéno-diététiques, une optimisation des doses du traitement médicamenteux (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et /ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ainsi que les bêtabloquants sont prescrits aux doses maximales tolérables) et une implantation d'un stimulateur pour resynchronisation cardiaque (si indication).

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie ¹³ précisent que les troubles du sommeil (d'origine centrale ou obstructive) sont fréquents chez le patient insuffisant cardiaque symptomatique et qu'ils peuvent être associés à une augmentation de la morbi-mortalité. La ventilation par pression positive continue (PPC) est recommandée pour la prise en charge du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Il n'existe pas de recommandation sur la prise en charge du syndrome d'apnée du sommeil central ou de la respiration de Cheyne-Stokes.

¹² Pépin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamié R, Lévy P. "Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy." Sleep Med Rev. 2006 Feb;10(1):33-47.

¹³ Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, JVV McMurray, P Ponikowski, PA Poole-Wilson et al. "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." Eur Heart J 2008;29:2388-442.

¹⁴ Jessup M, Abraham WT, Casey DE, AM Feldman, GS Francis, TG Ganiats et al. "2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation." Circulation 2009;119:1977-2016.

Les recommandations de la Société Américaine de Cardiologie ¹⁴ indiquent que l'utilisation de l'oxygénothérapie nocturne et de la ventilation par pression positive continue apporte une amélioration symptomatique. Cependant, il n'y a pas de preuve pour affirmer que le traitement des troubles du sommeil améliore l'insuffisance cardiaque. Aucune recommandation n'est faite sur la nécessité de traiter le syndrome d'apnée du sommeil central ou la respiration de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque.

Divers traitements ont été évalués pour corriger la respiration de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque.

- ♦ Les stimulants respiratoires (théophylline et acétazolamide) et l'inhalation de CO₂ ne sont pas recommandés, par manque de démonstration scientifique.
- ♦ L'oxygénothérapie nocturne n'est pas recommandée. Sur la base d'un nombre limité d'études, elle a montré, au mieux, une diminution des symptômes de la respiration de Cheyne-Stokes mais aucun effet sur les paramètres cardiaques ou sur la qualité de vie.
- ♦ L'utilisation de la ventilation par pression positive continue (PPC) a été plus largement évaluée.

Deux études sont disponibles :

- Une étude monocentrique, randomisée et contrôlée, menée par Sinn et al ¹⁵, a porté sur 66 patients en insuffisance cardiaque grave suivis pendant 5 ans (29 patients avaient une respiration périodique et 37 n'avaient aucun trouble respiratoire du sommeil). Cette étude a montré que le traitement par PPC diminuait la mortalité et le nombre de transplantations cardiaques chez les patients ayant une respiration périodique, par rapport à l'absence de traitement ventilatoire. Cette amélioration, observée sous PPC, n'a pas été mise en évidence chez les patients sans trouble du sommeil.
- Une étude multicentrique canadienne (étude CANPAP) ¹⁶ a comparé la PPC en mode autopiloté (n = 128 patients) à l'absence de traitement par ventilation (n = 130 patients) chez des patients insuffisants cardiaques ayant une apnée centrale du sommeil. Cette étude a montré, chez les patients traités par PPC, une amélioration des symptômes de la respiration de Cheyne-Stokes, de la saturation nocturne en oxygène, des taux de catécholamines circulantes, du test de marche 6 minutes et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, mais n'a pas montré de gain de survie.

Cette discordance de résultats entre les deux études s'expliquerait par une amélioration du traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque (avec l'utilisation des IEC, de la spironolactone et des bêtabloquants) ayant amélioré la survie globale et par une « surtitration » de la pression nocturne lié au mode de ventilation PPC auto-piloté. Cette « surtitration », correspondant à un niveau de pression de ventilation excessif, serait responsable d'une diminution de l'index cardiaque et d'une chute tensionnelle, pouvant conduire au décès.

♦ La ventilation nasale à double niveau de pression (VNDP) fournit au patient une pression inspiratoire constante, à une fréquence calquée sur la fréquence respiratoire du patient ou à une fréquence de réserve si le patient est en apnée. Le dispositif maintient également une pression expiratoire positive constante. L'efficacité de cette technique chez des patients insuffisants cardiaques ayant une respiration de Cheyne-Stokes a été comparée à celle de la PPC par Köhnlein et al ¹⁷. Les auteurs ont conclu à une efficacité comparable des deux techniques en termes d'indice d'apnée-hypopnée, de micro-éveils, de qualité de sommeil, de vigilance diurne et de saturation nocturne en oxygène. Les études de Morgenthaler ³ et Techler ⁴ décrites précédemment ont également évalué la ventilation nasale à double niveau de pression dans le traitement de la respiration de Cheyne-Stokes chez des insuffisants cardiaques.

¹⁵ Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. "Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration." *Circulation* 2000; 102 (1): 61-6

¹⁶ Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrisson D, Fergusson K et al. CANPAP investigators. "Continuous positive airway pressure for central apneas in heart failure." *N Engl J Med* 2005;353(19) 2025-33

¹⁷ Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. "Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration." *Eur Respir J*. 2002;20:934-41.

En conclusion, aucun de ces traitements n'est actuellement considéré comme un traitement de référence de la respiration de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque. La prise en charge des patients insuffisants cardiaques ayant une respiration de Cheyne-Stokes repose en première intention sur l'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque (traitement médical et resynchronisation cardiaque par stimulateur). L'amélioration hémodynamique pouvant conduire à une disparition des symptômes d'apnée.

La Commission estime que les résultats à venir de l'étude SERVE-HF devraient permettre de définir la place de la ventilation auto-asservie dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque

2. Intérêt de santé publique attendu/rendu

2.1 Gravité de la pathologie

La respiration de Cheyne-Stokes est une respiration irrégulière cyclique pouvant survenir de jour comme de nuit (plus fréquente durant le sommeil). Elle se caractérise par une alternance de périodes d'hyperpnée avec crescendo/decrecendo du volume courant entrecoupée de périodes d'hypopnée/apnée centrale¹⁸. Les phases d'hyperventilation et d'apnée s'accompagnent de réactions d'éveils, corrélées à une augmentation du tonus sympathique et à une sécrétion de catécholamines, à l'origine de troubles du rythme et de complications cardio-vasculaires⁸. Le diagnostic de respiration de Cheyne-Stokes est fait par polygraphie ou polysomnographie.

Les patients ayant une respiration de Cheyne-Stokes sont souvent peu symptomatiques et souffrent moins de fatigue diurne que ceux ayant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Cette observation peut expliquer, dans certaines études, une mauvaise observance des patients à leur traitement de ventilation, ainsi qu'une absence d'amélioration de la qualité de vie.

La respiration de Cheyne-Stokes est un symptôme pouvant se rencontrer dans diverses affections : insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, encéphalite, syndrome métabolique... Il s'agit le plus souvent d'un signe de gravité de l'affection en cause.

La présence d'une respiration de Cheyne-Stokes chez des patients ayant une insuffisance cardiaque est un facteur de mauvais pronostic¹⁹ avec un risque accru de décès²⁰. Cependant, le lien direct entre la respiration de Cheyne-Stokes et le risque accru de morbidité/mortalité chez ces patients n'est pas établi. De même, une diminution de la morbi-mortalité suite à la correction de la respiration de Cheyne-Stokes reste à démontrer.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En France, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est estimée entre 1% et 2%. Elle augmente avec l'âge. Le nombre d'insuffisants cardiaques a été estimé entre 500 000 et 1 million, avec 120 000 nouveaux cas par an. Deux tiers des patients ont plus de 70 ans.

La mortalité globale de l'insuffisance cardiaque symptomatique est d'environ 50% dans les 4 années suivant le diagnostic. L'insuffisance cardiaque serait responsable de plus de 32 000 décès par an en France. Le nombre d'hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque en France est estimé à 150 000 par an (durée moyenne de 11 jours)²¹.

¹⁸ Kohnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. "Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature." Thorax 2002;57(6): 547-54.

¹⁹ Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini MD, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF et al "Prognostic Value of Nocturnal Cheyne-Stokes Respiration in Chronic Heart Failure." Circulation 1999; 99:1435-40

²⁰ Hanly PJ, Zuberi-Khokar NS. "Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure." Am J Respir Crit Care Med 1996;153:272-6

²¹ Delahaye F, de Gevigney G. "Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque." Ann Cardiol Angéiol. 2001 ;50 :6-11

Les troubles respiratoires du sommeil seraient présents chez 50 à 75% des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique. L'apnée serait de nature obstructive dans 20 à 45 % des cas et de nature centrale dans 25 à 40% des cas. Ces deux types de troubles peuvent coexister chez un même patient (apnée mixte).

Une prévalence de la respiration de Cheyne-Stokes comprise entre 15 et 37% a été décrite chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ²². Une diminution de la prévalence a été observée parallèlement à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque (introduction des bêtabloquants notamment).

L'insuffisance cardiaque pose un problème de santé publique en France compte tenu de sa fréquence et de sa gravité (nombreuses hospitalisations, mortalité élevée). Elle représente une part importante des dépenses de santé. La présence d'une respiration de Cheyne-Stokes est un facteur de mauvais pronostic chez les patients insuffisants cardiaques.

2.3 Impact

La ventilation par pression positive continue est la seule méthode de ventilation prise en charge pour le traitement de l'apnée du sommeil (forfait hebdomadaire 9).

La prise en charge est assurée pour les patients ayant :

- une somnolence diurne,
- et au moins trois des symptômes suivants: ronflements, céphalées matinales, vigilance réduite, troubles de la libido, HTA, nycturie, associés :
 - * soit à un indice d'apnées (A) plus hypopnées (H) par heure de sommeil (A+H)/h supérieur ou égal à 30 à l'analyse polygraphique,
 - * soit, si cet indice est inférieur à 30, à au moins 10 micro-éveils par heure de sommeil en rapport avec une augmentation de l'effort respiratoire documenté par l'analyse polysomnographique.

Au total, le Service Attendu des dispositifs de ventilation auto-asservie de la gamme AUTOSET CS est insuffisant pour leur inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

²² Yumino D, Bradley TD. "Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration." Proc Am Thor Soc 2008;5:226-36

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Pepperell JCT , Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR et al. "A <i>randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure.</i> " Am J Respir Crit Care Med 2003 ; 168:1109-14.
Type de l'étude	Etude prospective, comparative, randomisée, en double-insu, monocentrique.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : juin 2001 - Fin d'étude : septembre 2002 Durée de traitement : 4 semaines
Objectif de l'étude	L'objectif principal : évaluer si la VAS par le dispositif AutoSet CS améliore de façon objective la somnolence diurne excessive chez des patients avec une IC chronique et une RCS traités durant 4 semaines. Les objectifs secondaires : évaluer si la VAS améliore : · les taux plasmatiques du peptide natriurétique de type B (marqueur de la sévérité de l'IC), · l'excrétion urinaire des catécholamines, · le ressenti du patient quant à son état de santé, · la performance obtenue avec le simulateur de conduite.
METHODE	
Critères d'inclusion	▪ Patients adultes suivis par le service de cardiologie pour un diagnostic d'IC (classe NYHA II à IV) ▪ traitement médical stable ▪ consentement par écrit ▪ les patients doivent présenter au moins 10 désaturations supérieures ou égales à 3% par heure ▪ les patients doivent présenter plus de 50% d'apnées/hypopnées centrales à la polysomnographie de diagnostic de pré-inclusion
Cadre et lieu de l'étude	Patients suivis pour IC par un hôpital au Royaume-Uni. Patients ambulatoires séjournant à l'hôpital avec 2 nuits consécutives pour réaliser les investigations de pré-inclusion et être mis dans les conditions de la VAS.
Produits étudiés	AutoSet CS en mode thérapeutique comparé à AutoSet CS en mode subthérapeutique. La VAS est utilisée avec les paramètres par défaut. Pour la VAS sub-thérapeutique on a une pression expiratoire de 1,75 cm H ₂ O et une aide inspiratoire comprise entre 0,75 et 2,75 cm H ₂ O.
Critère de jugement principal	Variations du degré objectif de somnolence mesuré par le test de vigilance diurne d'Osler avant traitement (le lendemain de la polysomnographie diagnostique, à 9 h et 14 h) puis après 4 semaines de ventilation. Le test d'Osler évalue l'aptitude des patients à rester éveillés pendant 40 min dans une pièce sombre (réponse à des stimuli visuels).
Critères de jugement secondaires	- Variations de la concentration plasmatique du peptide natriurétique de type B - Variations de l'excrétion urinaire des catécholamines - Modifications du ressenti du patient quant à son état de santé appréciées à l'aide de 3 questionnaires : le SF-36 (scores « énergie vitalité », « physique » et « mental »), l'échelle de somnolence d'Epworth et le « Chronic Heart Failure questionnaire » qui apprécie l'impact des symptômes de l'IC sur la qualité de vie. - Variations des performances obtenues avec le simulateur de conduite - La durée d'utilisation de la VAS, la pression nocturne médiane délivrée par la machine et l'IAH mesuré par le dispositif ont également été rapportés.
Taille de l'échantillon	Pour une différence minimale de la durée de somnolence de 10 min, avec une puissance de 90%, au risque α de 5%, le nombre de sujets nécessaire était de 30. Nombre de sujets inclus : 30 patients (15 par groupe).
Méthode de randomisation	Après 2 nuits consécutives où ils recevaient une VAS thérapeutique et une VAS sub-thérapeutique dans un ordre tiré au sort, les patients étaient ensuite traités par VAS thérapeutique ou VAS sub-thérapeutique durant 4 semaines après randomisation selon le principe des enveloppes de tirage au sort.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse a été réalisée en "intention de traiter". Des tests <i>t</i> non appariés ont été utilisés pour les données avec une distribution normale et les tests U de Mann-Whitney ont été utilisés en cas de distribution non normale. Les résultats ont été exprimés en moyenne (SEM) pour les données avec une distribution normale et en médiane (écart interquartile) en cas de distribution non normale.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Les 30 patients inclus ont été analysés. Les données à l'inclusion ont été supposées inchangées à 4 semaines chez les 4 patients sortis prématurément dans le groupe de la VAS sub-thérapeutique.
Durée du suivi	Le suivi des patients sous VAS était de 4 semaines. Dans le groupe traité par VAS sub-thérapeutique, 4 patients sont sortis prématurément de l'étude : 1 cas de décompensation de l'insuffisance cardiaque ; 3 cas de non observance du traitement et/ou de non respect des visites de suivi.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont comparables dans les deux groupes.		
	Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (Moy ±SD)		
		VAS Thérapeutique N=15	VAS sub Thérapeutique N=15
	Age	71,4 ± 8,6	70,9 ± 7,9
	Sexe	15 hommes	14 hommes
	Indice de masse corporelle (kg/m²)	26,8 ± 4,6	25,6 ± 1
	Score NYHA	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,7
	FEVG (%)	36,5 ± 11,5	33,0 ± 11,3
	IAH (h)	24,7 ± 11,3	23,3 ± 13,3
	SaO2 : nombre d'évènements ayant une variation de SaO2>3% (h)	23,1 ± 13,4	20,7 ± 11,2
	Score de somnolence d'Epworth	10,5 ± 4,7	9,7 ± 3,8
	Test d'Osler (minutes)	26,1 ± 12,9	29,9 ± 10,7
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Observance de l'ASV durant l'étude (heures/nuit)	5,0 ± 1,7*	3,9 ± 2,3
	* p=0,02		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Parmi ces 30 patients, 20 avaient une affection cardiaque ischémique ou coronarienne et 10 avaient une cardiomyopathie congestive ; 12 présentaient une fibrillation auriculaire et 14 avaient des antécédents d'HTA. Globalement, 77% des apnées/hypopnées étaient centrales avec une faible proportion d'événements mixtes (19%) ou obstructifs (3,1%). La variation de la durée de l'éveil était de +7,9 minutes avec VAS thérapeutique et de -1,0 minute avec VAS sub-thérapeutique. La différence entre les deux modalités thérapeutiques (8,9 minutes) était significative (IC95% : 1,9-15,9 minutes ; p=0,014). La valeur du score obtenu au test d'Osler dans la population générale est environ égale à 35 min. L'augmentation du score d'Osler observé (+7,9 min) est du même ordre de grandeur que celui précédemment observé (+6,8 min) dans une étude évaluant l'effet de la PPC chez des patients ayant une apnée obstructive du sommeil. [Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Strading JR. "Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea : a randomised prospective parallel trial." Lancet 1999;353:2100-5.]		
	- La VAS thérapeutique a provoqué une diminution (p=0,001) du taux plasmatique du peptide natriurétique de type B (variation médiane : -56 pg /ml ; écart interquartile : -238 à -16) alors que ce taux est resté inchangé avec la VAS sub-thérapeutique (variation médiane : 0 ; écart interquartile : -24 à +71). - La VAS thérapeutique a diminué l'excrétion urinaire de met-adrénaline (-14,3 ± 4,4 nmol/mmol créatinine) alors qu'une légère augmentation était observée sous VAS sub-thérapeutique (+4,9 ± 6,3 nmol/mmol créatinine). La différence entre les deux modalités thérapeutiques (19,2 nmol/mmol créatinine) était significative (IC95% : 3,5-35,0 nmol/mmol créatinine; p=0,019). - Aucune des deux modalités thérapeutiques n'a modifié l'excrétion urinaire de metnoradrénaline. - Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux modalités thérapeutiques au niveau du ressenti du patient quant à son état de santé et au niveau des paramètres de performance de la conduite. - La durée d'utilisation du dispositif de ventilation était significativement moindre avec VAS sub-thérapeutique (3,9 ± 2,3 vs 5,0 ± 1,7 avec VAS thérapeutique ; p=0,02). - La pression médiane délivrée durant la nuit était de 10,0 (écart interquartile : 9,5-10,5) avec VAS thérapeutique et de 2,5 (écart interquartile : 2,5-3,0) avec VAS sub-thérapeutique. La différence était statistiquement significative (p<0,001). - L'IAH moyen mesuré par la machine était de 5,0 ± 1,4/h avec VAS thérapeutique et de 20,6 ± 2,3/h avec VAS sub-thérapeutique. La différence entre les deux modalités thérapeutiques (15,6 ± 2,3/h) était significative (IC95% : 10,9-20,3/h; p<0,001).		
Effets indésirables	1 patient sorti prématurément de l'étude pour une décompensation de l'insuffisance cardiaque. 3 patients n'ont pas été compliants ou ne se sont pas présentés aux visites de suivi.		

Référence	Philippe C , Stoïca-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L et al. « <i>Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period.</i> » Heart 2006 ;92(3):337–42.
Type de l'étude	Etude prospective, comparative, randomisée, en groupes parallèles, monocentrique.
Date et durée de l'étude	Inclusions entre Avril 2001 et Novembre 2003. Durée de traitement : 6 mois .
Objectif de l'étude	Comparer la VAS et la PPC en termes d'observance et d'efficacité chez des patients avec une IC congestive et une RCS-ACS.
METHODE	
Critères d'inclusion	▪ patients âgés de 18 à 80 ans ▪ IC congestive (FEVG $\leq$ 45%, classe NYHA II, III, ou IV) ▪ traitement médical optimal stable ▪ RCS-ACS récemment diagnostiquée par polygraphie nocturne avec un IAH > 15/h ▪ absence d'aggravation de l'IC dans le mois précédant l'inclusion ▪ les patients n'avaient jamais bénéficié d'une ventilation nocturne
Cadre et lieu de l'étude	Patients ambulatoires recrutés auprès d'un même service hospitalier en France (après une polysomnographie à l'inclusion et une nuit au laboratoire de sommeil pour s'adapter au dispositif de PPC et déterminer la pression efficace ; la VAS est utilisée avec les paramètres par défaut).
Produits étudiés	AutoSet CS comparé à la PPC
Critères de jugement	Les critères de jugement principal et secondaires ne sont pas clairement définis dans la méthodologie. Les mesures effectuées à l'inclusion puis après le traitement sont décrites (voir résultats).
Taille de l'échantillon	Parmi les 320 patients « triés », 32 répondaient aux critères d'inclusion mais 7 d'entre eux ont refusé de participer à l'étude. 25 patients ont été recrutés.
Méthode de randomisation	Le lendemain de la nuit passée au laboratoire de sommeil, les patients étaient randomisés en 2 groupes, et étaient traités soit par VAS soit par PPC, pendant 6 mois. La méthode de randomisation n'est pas précisée.
Méthode d'analyse des résultats	Les données ont été présentées en moyenne (SD), sauf indication contraire. Des tests <i>t</i> non appariés ont été utilisés pour les données distribuées normalement et des tests U de Mann-Whitney U ont été utilisés pour les données non distribuées normalement. Les corrélations ont été testées avec le test <i>z</i> .
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	La population incluse était représentée par 25 patients qui ont été traités par VAS (n=12) ou par PPC (n=13). Huit patients sont sortis prématurément de l'étude : 3 patients du groupe VAS (1 patient a subi une transplantation cardiaque ; 2 patients ont souhaité arrêter la VAS après 4 et 5 mois de traitement) et 5 patients du groupe PPC (1 décès par choc septique après un mois de traitement ; 1 décès dû à un carcinome après 3 mois de traitement ; 3 arrêts de traitement volontaires après 2 semaines, 1 mois et 4 mois de PPC). L'analyse a été réalisée en excluant le patient ayant subi une transplantation cardiaque dans le groupe VAS et les deux patients décédés dans le groupe PPC. Une observance nulle a été attribuée aux 2 patients du groupe VAS et aux 3 patients du groupe PPC sortis prématurément de l'étude.
Durée du suivi	6 mois.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Tableau 1 : Caractéristiques des 2 groupes traités à l'inclusion (n, %, Moy ±SD)		
		VAS N=12	PPC N=13
	Age (ans)	64,2 ± 15,5	60,3 ± 11,5
	Sexe masculin	12	13
	Indice de masse corporelle (kg/m²)	25,2 ± 3,3	28,8 ± 6,3
	NYHA	2,9 ± 0,6	3,0 ± 0,1
	Cause de l'IC		
	Coronaropathie	7	8
	Valvulopathie	3	2
	Autres	2	3
	Fibrillation auriculaire	5 (42%)	6 (46%)
	FEVG (%)	29 ± 9	30 ± 9
	Traitement de l'IC		
	Diurétique	12 (100%)	11 (85%)
Résultats	IEC	8 (66%)	8 (62%)
	Bétabloquants	9 (75%)	9 (69%)
	Antiplaquettaires/Anticoagulants	11 (92%)	8 (62%)
	IAH (h)	47 ± 18,6	40,5 ± 13,9
	Index de désaturation en oxygène (%)	45,7 ± 19,4	34,7 ± 17,8
	Score de somnolence d'Epworth	8,6 ± 4,9	7,4 ± 3,9
	Questionnaire du Minnesota	54,4 ± 265	43,8 ± 22,3
	- Observance thérapeutique Contrairement à la VAS, l'observance de la PPC a diminué significativement dans le temps et, à 6 mois, l'observance thérapeutique était significativement meilleure avec la VAS - Effets sur le syndrome d'apnées du sommeil La réduction de l'IAH a été significative avec les deux méthodes de ventilation nocturne, mais cette réduction était significativement plus importante avec la VAS à 3 mois comme à 6 mois - Effets sur la somnolence diurne Le score de somnolence d'Epworth (ESS) a diminué (ns) avec la VAS (-3,0 ± 5,7 minutes) et avec la PPC (-1,3 ± 3,2 minutes). Le temps de maintien de l'éveil mesuré par le test de vigilance (« MWT : maintenance of wakefulness test ») a augmenté (ns) avec la VAS (1,1 ± 6,0 minutes) et avec la PPC (5,8 ± 6,9 minutes). Les patients n'étaient pas (ou très peu) somnolents à l'inclusion (score d'Epworth de 8,0 ± 4,4 ; MWT de 18,5 ± 8,5 minutes). - Effets sur la fonction cardiaque La FEVG n'a été mesurée que chez 13 patients après 6 mois de traitement par ventilation (7 patients sous VAS et 6 patients sous PPC). Malgré ces petits effectifs, une différence significative a été mise en évidence entre les 2 modes de ventilation, avec une augmentation de la FEVG sous VAS et une absence d'effet sous PPC - Effets sur la qualité de vie (Questionnaire du Minnesota) La qualité de vie s'est améliorée avec les deux modes de ventilation nocturne, mais l'amélioration était significativement supérieure avec la VAS après 6 mois de traitement. Une corrélation positive existait entre l'observance du traitement à 6 mois et l'amélioration de la qualité de vie.		
	Effets indésirables	3 arrêts volontaires de la VAS (raisons non précisées).	

Référence	Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, Brown LK. « Adaptive servoventilation versus non-invasive positive pressure ventilation for central, mixed and complex sleep apnea syndromes. » Sleep 2007 ; 30(4):468-75.
Type de l'étude	Etude prospective, comparative, randomisée, en cross-over, sur 2 centres.
Date et durée de l'étude	15 Octobre 2004 – 30 Janvier 2005 Durée de traitement : 1 nuit pour chaque option thérapeutique.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de la VNDP avec celle de la VAS dans le traitement de patients avec des anomalies respiratoires d'origine centrale. L'hypothèse posée était une équivalence de la VNDP et de la VAS pour améliorer l'IAH et l'index d'éveils respiratoires.
METHODE	
Critères d'inclusion	▪ âge ≥ 18 ans ▪ diagnostic de RCS-ACS, d'un syndrome d'apnées du sommeil avec prédominance d'apnées mixtes ou d'un syndrome d'apnée du sommeil complexe (défini par l'apparition d'apnées ou d'hypopnées centrales sous traitement par PPC); ▪ une étude de titration de PPC documentée, réalisée dans les 12 mois précédant l'inclusion pour laquelle la pression efficace d'était pas supérieure ou égale à 10 cm H₂O; ▪ recueil du consentement informé signé. ▪ les patients avec une IC devaient être ambulatoires, sous traitement médical optimal, sans modification récente du degré de classification de leur dyspnée ou orthopnée par la NYHA, et sans modification de la prise en charge médicale de leur IC dans les 4 semaines précédant l'inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	Patients recrutés auprès de 2 centres aux USA. Avant l'inclusion, les patients ont un examen polysomnographiques accompagné d'une titration par PPC pour identifier leur trouble du sommeil. Patients hospitalisés durant 2 nuits consécutives, chaque mode de ventilation (VNDP et VAS) étant testé durant une nuit complète en cross-over.
Produits étudiés	VPAP Adapt (Nom commercial de AutoSet CS pour les USA) comparé à VNDP (dispositif VPAP-III ST-A ; ResMed). Une titration préalable est réalisée pour la VNDP. La VAS est utilisée avec les paramètres par défaut.
Critère de jugement principal	Le critère d'évaluation principal était l'IAH.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires ne sont pas clairement définis dans la méthodologie.
Taille de l'échantillon	L'hypothèse principale était que l'IAH final après traitement par VNDP et VAS serait égal (< 10 événements/h), et l'analyse de la puissance indiquait qu'un échantillon de 20 patients était nécessaire. Nombre de sujets inclus: 23 patients.
Méthode de randomisation	Après l'inclusion, chaque patient était soumis à une polysomnographie pour déterminer le réglage optimal de la VNDP. Ils étaient ensuite randomisés pour être traités durant 2 nuits consécutives avec une VNDP et une VAS, chaque mode de ventilation étant testé durant une nuit complète en cross-over. La méthode de randomisation n'est pas précisée.
Méthode d'analyse des résultats	Pour les variables continues, la différence entre les 2 modes de ventilation a été testée avec le test <i>t</i> apparié. Pour les variables catégorielles, un test du chi-2 a été utilisé ou le test exact de Fisher pour des effectifs < 5. La comparaison des résultats entre les 3 groupes de troubles respiratoires du sommeil a été faite par une ANOVA à 1 facteur, et des comparaisons multiples ont été réalisées pour identifier les différences entre les moyennes des groupes. La correction de Bonferroni était utilisée pour contrôler le risque d'erreur durant les comparaisons multiples.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Les 21 patients ayant terminé l'étude ont été analysés. Deux patients sont sortis prématurément durant la titration par VNDP: l'un des deux du fait d'une intolérance à la VNDP et l'autre a retiré son consentement du fait d'une anxiété générée par le fait de devoir être séparé de son épouse.
Durée du suivi	Patients traités durant 2 nuits consécutives avec une VNDP et une VAS, chaque mode de ventilation étant testé durant une nuit complète.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Tableau 1 : Caractéristiques de la population					
		RCS-ACS N=6	SAS Comp N=9	AS mixtes N=6	Total N=21	P
	Age, ans	73,8 ± 5,9	65,2 ± 13,0	56,0 ± 11,0	65,0 ± 12,4	0,037*
	Sexe masculin	6 (100%)	9 (100%)	5 (83,3%)	20 (95,2%)	NS
	Index de masse corporelle	26,8 ± 2,5	34,4 ± 4,1	30,7 ± 4,5	31 ± 4,9	0,007*
	Score de somnolence d'Epworth	11,7 ± 8	12,6 ± 7,3	14,2 ± 8,8	12,8 ± 7,6	NS
	Fraction d'éjection (échoG)	36,1 ± 16	59,3 ± 8,8	-	48,6 ± 17	0,007*
	Pression systolique ventricule D ^t (échoG)	44,8 ± 8	30,4 ± 6,9	-	37,6 ± 10,3	0,016*
	Ronflements habituels	1 (16,7%)	8 (88,9%)	3 (50%)	12 (57,1%)	0,020*
	Apnées du sommeil (plainte)	4 (66,7%)	6 (66,7%)	4 (66,7%)	14 (66,7%)	NS
	Insomnie (plainte)	1 (16,7%)	4 (44,4%)	3 (50%)	8 (38,1%)	NS
	Dyspnée nocturne	1 (16,7%)	1 (11,1%)	2 (33,3%)	4 (19,1%)	NS
	Œdème périphérique	1 (16,7%)	4 (44,4%)	1 (16,7%)	6 (28,6%)	NS
	Hypertension	3 (50%)	5 (55,6%)	2 (33,3%)	10 (47,6%)	NS
	Insuffisance cardiaque congestive	4 (66,7%)	1 (11,1%)	0	5 (23,8%)	0,029*
	Accident vasculaire cérébral	0	1 (11,1%)	1 (16,7%)	2 (9,5%)	NS
	Fibrillation auriculaire	4 (66,7%)	1 (11,1%)	1 (16,7%)	6 (28,6%)	NS
	Dysfonction diastolique (échoG)	4 (66,7%)	3/6 (50%)	0	7/12 (58,3%)	NS
	Les patients avaient des troubles du sommeil modérés à sévères à l'inclusion avec un IAH de 51,9 ± 22,8 et un index d'éveils respiratoires de 45,5 ± 26,5. A l'issue de l'essai de titration optimale avec la PPC chez les patients avec une RCS-ACS ou un SASComp, les patients avaient toujours des troubles importants de la respiration et du sommeil avec un IAH moyen de 34,3 ± 25,7 et un index d'éveils respiratoires de 32,1 ± 29,7.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	L'IAH était diminué avec la VNDP (6,2 ± 7,6) et la VAS (0,8 ± 2,4), mais l'amélioration de ce paramètre était significativement supérieure avec la VAS (p=0,002).					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Tableau 2 : Caractéristiques polysomnographiques sous VNDP et sous VAS					
		VNDP	VAS	Différence (VAS-VNDP)	P	
	PARAMÈTRES RESPIRATOIRES					
	IAH	6,2 ± 7,6	0,8 ± 2,4	-5,4 ± 7,2	0,002*	
	Index d'apnées centrales	0,6 ± 1	0 ± 0,2	-0,6 ± 1	0,019*	
	Index d'apnées obstructives	0,4 ± 0,9	0 ± 0,2	-0,3 ± 0,7	0,044*	
	Index d'hypopnées	5,3 ± 7,3	0,8 ± 2,2	-4,6 ± 7,1	0,008*	
	Index d'éveils respiratoires	6,4 ± 8,2	2,4 ± 4,5	-4 ± 6,7	0,012*	
	Saturation en O ₂ (moyenne)	93,9 ± 3,3	94,0 ± 2,4	0,1 ± 1,8	NS	
	Index de désaturation en O ₂	4,4 ± 3,9	2,7 ± 4,4	-2,8 ± 6,1	0,053	
	ARCHITECTURE DU SOMMEIL					
	Temps de sommeil (min)	344,7 ± 59,2	336,8 ± 43,5	-7,8 ± 53,8	NS	
	Efficacité du sommeil (%)	79,7 ± 9,2%	81,0 ± 7,6%	1,4 ± 9,0%	NS	
	• Stade 1 (%)	13,2 ± 9,7%	13,2 ± 10,1%	0,1 ± 6	NS	
	• Stade 2 (%)	58,7 ± 15,7	60,7 ± 16	2 ± 12,2	NS	
	• Sommeil à ondes lentes (%)	9,4 ± 9	9,4 ± 9	-1,4 ± 10	NS	
	• Sommeil paradoxal (%)	17,4 ± 8,4	16,5 ± 10	-0,8 ± 7,6	NS	
	Index d'éveil total	23,9 ± 12,5	24,9 ± 13,2	1 ± 10,2	NS	
Effets indésirables	1 patient intolérant à la VNDP sorti de l'étude.					

Référence	Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. « <i>Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure.</i> » Am J Respir Crit Care Med. 2001 ;164(4):614–9.
Type de l'étude	Etude prospective, comparative, randomisée, en cross-over, monocentrique.
Date et durée de l'étude	Dates non précisées. Durée de traitement : 1 nuit pour chaque option thérapeutique
Objectif de l'étude	Comparer la qualité du sommeil et la respiration après une nuit sous ventilation auto-asservie [VAS], par rapport à d'autres options thérapeutiques (oxygénothérapie par voie nasale, pression positive continue [PPC], ventilation nasale à deux niveaux de pression [VNDP]).
METHODE	
Critères d'inclusion	▪ patients ambulatoires adultes ▪ IC stable ▪ RCS-ACS précédemment diagnostiquée par polysomnographie ▪ recueil du consentement informé par écrit.
Cadre et lieu de l'étude	Tous les patients ont été traités et suivis pendant 5 nuits consécutives dans un même laboratoire de polysomnographie en Allemagne.
Produits étudiés	AutoSet CS comparé à O ₂ nasal, PPC (dispositif Elite; ResMed) ou VNDP (dispositif VPAP-II ST; ResMed). Une titration préalable est réalisée pour la PPC et la VNDP. La VAS est utilisée avec les paramètres par défaut. Les patients sont familiarisés avec l'appareillage avant mise en place du traitement.
Critères de jugement	Les critères de jugement principal et secondaires ne sont pas clairement définis dans la méthodologie.
Taille de l'échantillon	16 sujets consécutifs ont été inclus parmi l'ensemble des patients traités pour une IC dans un autre service hospitalier.
Méthode de randomisation	Après la polysomnographie à l'inclusion et la première nuit sans traitement, les patients ont reçu les 4 traitements évalués (O ₂ nasal, PPC, VNDP et VAS) dans un ordre tiré au sort. La méthode de randomisation n'est pas précisée.
Méthode d'analyse des résultats	Les données ont été exprimées en moyenne ± SEM, sauf indication contraire. Les comparaisons entre la nuit sans traitement et les 4 options thérapeutiques, et entre la nuit sous VAS et les autres options, ont été réalisées à l'aide d'une ANOVA avec mesures répétées, suivie par des comparaisons multiples prévues avec une correction de Bonferroni modifiée basée sur les degrés de liberté des traitements.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	14 patients ont été analysés. Deux patients ont été exclus de l'analyse du fait de fuites buccales rebelles sévères, particulièrement sous VNDP.
Durée du suivi	5 nuits consécutives. Chaque traitement est appliqué pendant 1 nuit.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Tous les patients avaient une IC stable et étaient sous traitement médical optimal depuis 2 semaines au moins. Ils avaient presque tous une cardiomyopathie ischémique et une HTA, étaient âgés (âge moyen : 68,9 ans), modérément obèses et somnolents, légèrement en hypocapnie et modérément hypoxiques, appartenaient à la classe NYHA III, et avaient un cœur augmenté de volume. Le score d'Epworth était légèrement augmenté, équivalent à celui observé dans un syndrome modéré d'apnées obstructives du sommeil. L'IAH moyen était de 44,5 événements / h.

Résultats	Tableau 1 : Effets des traitements sur la respiration					
		« Baseline »	O ₂	PPC	VNDP	VAS
	IAH (h ⁻¹)	44,5 ± 3,4	28,2 ± 3,4	26,8 ± 4,6	14,8 ± 2,3	6,3 ± 0,9
	• p vs VAS	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	
	• p vs baseline		<0,001	0,001	<0,001	<0,001
	Index d'apnées obstructives	4,5 ± 0,4	4,9 ± 0,5	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,0 ± 0,4
	• p vs VAS	0,001	<0,001	NS	NS	
	• p vs baseline		NS	0,04	0,01	0,001
	Index d'apnées centrales	35,8 ± 2,9	19,7 ± 2,7	18,5 ± 3,2	8,4 ± 1,9	3,3 ± 0,5
	• p vs VAS	<0,001	<0,001	<0,001	0,02	
	• p vs baseline		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Désaturation moyenne	5,3 ± 0,4	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,3	2,9 ± 0,3	2,6 ± 0,2
	• p vs VAS	<0,001	NS	0,01	NS	
	• p vs baseline		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Index désaturation 2%	43,7 ± 3,0	27,1 ± 2,9	26,0 ± 4,0	14,4 ± 2,0	6,9 ± 0,7
	• p vs VAS	<0,001	<0,001	<0,001	0,032	
	• p vs baseline		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Index désaturation 4%	38,2 ± 2,6	4,4 ± 0,4	22,6 ± 3,8	11,4 ± 1,8	5,2 ± 0,6
	• p vs VAS	<0,001	NS	<0,001	<0,001	
	• p vs baseline		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Tableau 2 : Effets des traitements sur le sommeil					
		« Baseline »	O ₂	PPC	VNDP	VAS
	Temps de sommeil total (min)	212 ± 16	279 ± 11	253 ± 16	283 ± 14	307 ± 19
	• p vs VAS	0,007	NS	0,02	NS	
	• p vs baseline		0,002	NS	0,03	0,007
	Efficacité du sommeil (%)	77 ± 1,6	92 ± 1,4	84 ± 4,6	94 ± 0,7	94 ± 1,4
	• p vs VAS	<0,001	NS	0,03	NS	
	• p vs baseline		<0,001	NS	<0,001	<0,001
	Index d'éveils (h ⁻¹)	66,7 ± 3,8	31,7 ± 2,5	32,0 ± 3,7	18,4 ± 1,4	16,6 ± 1,9
	• p vs VAS	<0,001	<0,001	<0,001	NS	
	• p vs baseline		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Sommeil paradoxal (%)	12,0 ± 1,9	12,7 ± 1,9	10,5 ± 1,4	16,0 ± 1,9	17,8 ± 1,0
	• p vs VAS	0,008	NS	<0,001	NS	
	• p vs baseline		NS	NS	NS	0,008
	Sommeil lent	13,9 ± 2,1	18,4 ± 2,4	16,6 ± 3,0	21,1 ± 2,8	24,9 ± 2,6
	• p vs VAS	<0,001	NS	NS	NS	
	• p vs baseline		NS	NS	0,002	<0,001
	La majorité des patients (13/14) ont préféré dormir avec la VAS plutôt qu'avec la PPC ou la VNDP. Le dernier sujet préférait la PPC et trouvait que la VAS et la VNDP avaient un confort équivalent.					
Effets indésirables	Aucun effet indésirable n'a été rapporté.					