

Focus n° 15

MARS 2024

SOMMAIRE

SYMPOSIUM ANTADIR

Vers une approche physiologique du SAHOS :
gare aux phénotypes3
*d'après la communication
du Pr Wojciech TRZEPIZUR, Angers*

Vers une nouvelle approche thérapeutique
du SAOS. Qui traiter ?
La classification de « Baveno »12
*d'après la communication
du Dr Maxime PATOUT, Paris*

Vers de nouvelles cibles thérapeutiques :
l'IAH est-il toujours d'actualité ?19
*d'après la communication
du Pr Jean-Claude MEURICE, Poitiers*

Assistance respiratoire

Congrès du Sommeil 2023
Lille Grand Palais
Les 22, 23 et 24 novembre 2023

Sommeil

CONGRÈS DU SOMMEIL 2023



Au cours du dernier Congrès Sommeil à Lille, la Fédération ANTADIR a organisé un symposium sur les actualités du SAHOS. Le premier orateur, **Wojciech TRZEPIZUR (CHU Angers)** nous a rapporté la prudence que nous devons avoir vis à vis des phénotypes dans le SAHOS. Plusieurs mécanismes physiopathologiques distincts peuvent être en cause chez un même patient. Cependant, les progrès technologiques vont nous permettre à l'aide de la polysomnographie de phénotyper nos patients en fonction de l'indice IAH, de la collapsibilité passive ou active et de la compensation. Pour l'efficacité de l'Orthèse d'Avancée Mandibulaire, certains paramètres, comme la profondeur de l'événement (reflet de la collapsibilité des VAS), peuvent déjà prédire la réponse. Nous nous dirigeons vers une approche personnalisée qui aura des conséquences sur l'observance et l'efficacité des traitements.

Maxime PATOUT (CHU La Pitié-Salpêtrière) a abordé la classification de « Baveno » comme aide à l'approche thérapeutique du SAHOS. Cette classification repose sur les symptômes de somnolence et la sévérité du SAHOS. 4 groupes sont individualisés pour définir le traitement, sur le modèle de la classification de la BPCO. Malheureusement, l'appartenance à l'un ou l'autre groupe n'est pas corrélée à l'observance. Les patients les moins symptomatiques et sans facteurs de risque peuvent bénéficier d'une prise en charge globale hygiéno-diététique et/ou médicamenteuse. A l'inverse, les patients somnolents avec facteurs de risques cardio-vasculaires relèvent de la PPC ou d'une orthèse d'avancée mandibulaire. Cette classification n'est pas validée sur des cohortes suffisantes et n'est pas pertinente.

Jean-Claude Meurice (CHU Poitiers) a rapporté les nouvelles cibles thérapeutiques du traitement des SAOH, présentes à côté de l'IAH, critère historique de la prise en charge ; les études randomisées n'ont pas démontré un bénéfice de la PPC chez les patients ayant une pathologie cardio-vasculaire sur ce risque de rechute. La charge hypoxique élevée est observée chez les patients avec un pronostic cardio-vasculaire le plus altéré. De même, les durées des événements brefs et plus faibles étaient de mauvais pronostic. Le risque cardio-vasculaire est accru chez les patients avec une fréquence cardiaque accrue après un événement apnéique. Il a été montré que l'amplitude de l'onde de pouls (vasoconstriction/vasodilatation) réduite était plus présente chez les patients qui vont développer une HTA, un diabète ou les patients cardio-vasculaires. L'IAH n'est plus le seul critère d'évaluation du SAOH.

Cette session, très suivie, a permis d'aborder la prise en charge future du SAOH. Nous remercions les orateurs et tous les participants.

Pr Boris MELLONI
Président Fédération ANTADIR

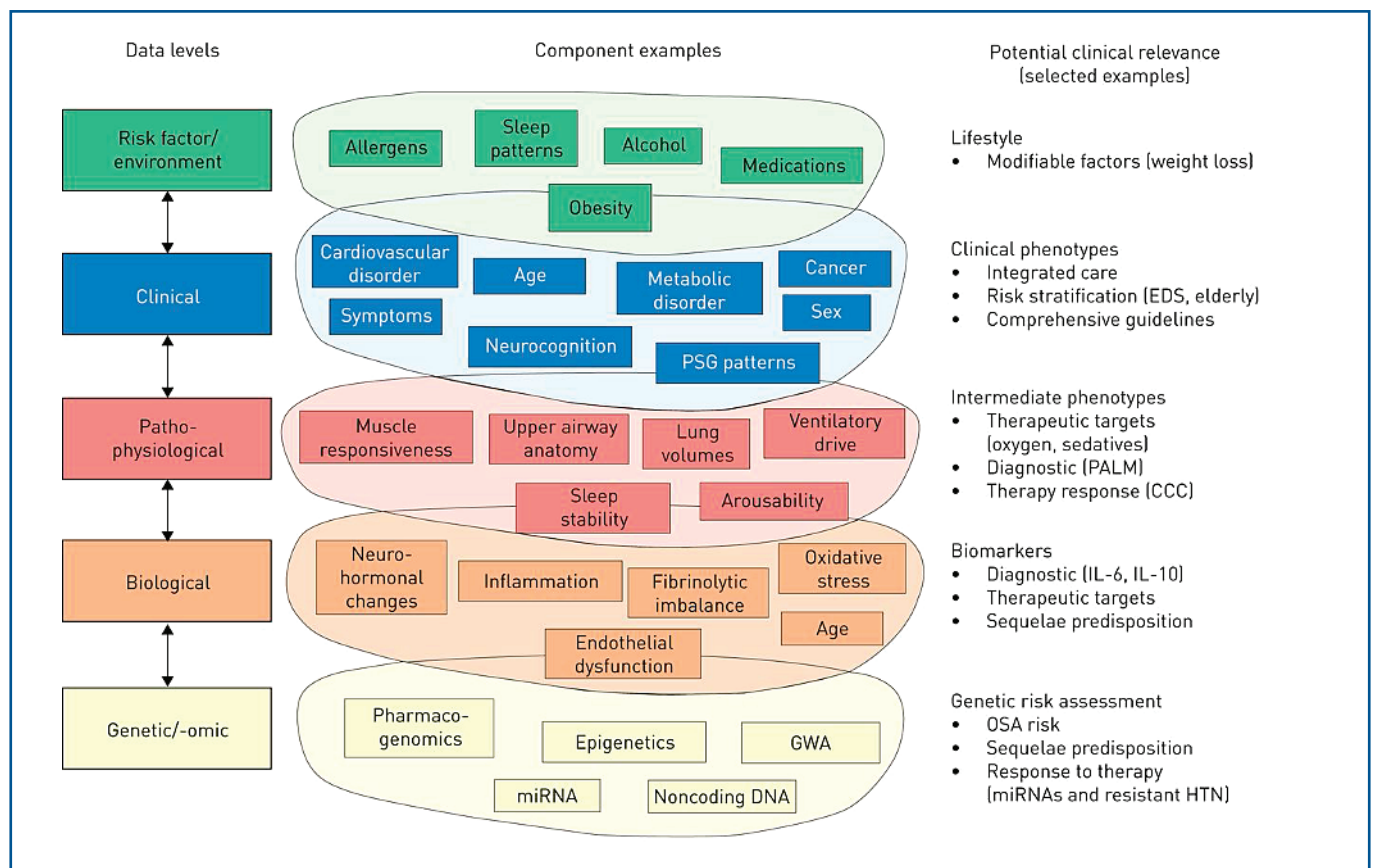


VERS UNE APPROCHE PHYSIOLOGIQUE DU SAHOS : GARE AUX PHÉNOTYPES

**D'APRÈS LA COMMUNICATION
DU PROFESSEUR WOJCIECH TRZEPIZUR,
DÉPARTEMENT DE PNEUMOLOGIE ET DE MÉDECINE DU SOMMEIL CHU ANGERS**

Les patients présentent des facteurs de risque et des symptômes différents vis-à-vis du syndrome de l'apnée du sommeil. Certains seront symptomatiques lorsque d'autres seront adressés en service de pneumologie dans le cadre d'un dépistage en particulier en cas de comorbidités métaboliques ou cardiovasculaires.

La dimension physiopathologique du Syndrome d'Apnée du Sommeil (SAS) est très importante car les causes de l'obstruction des voies aériennes supérieures peuvent être diverses¹. Cependant, la maladie est souvent évaluée selon la sévérité déterminée par l'Index d'Apnée Hypopnée (IAH) et, dans 90% des cas, un traitement mécanique sera proposé (Pression Positive Continue PPC, Orthèse d'Avancée Mandibulaire OAM...) avec le problème inhérent d'observance et le manque d'efficacité par la présence d'une somnolence résiduelle sous PPC. Le pronostic n'est donc pas toujours amélioré.



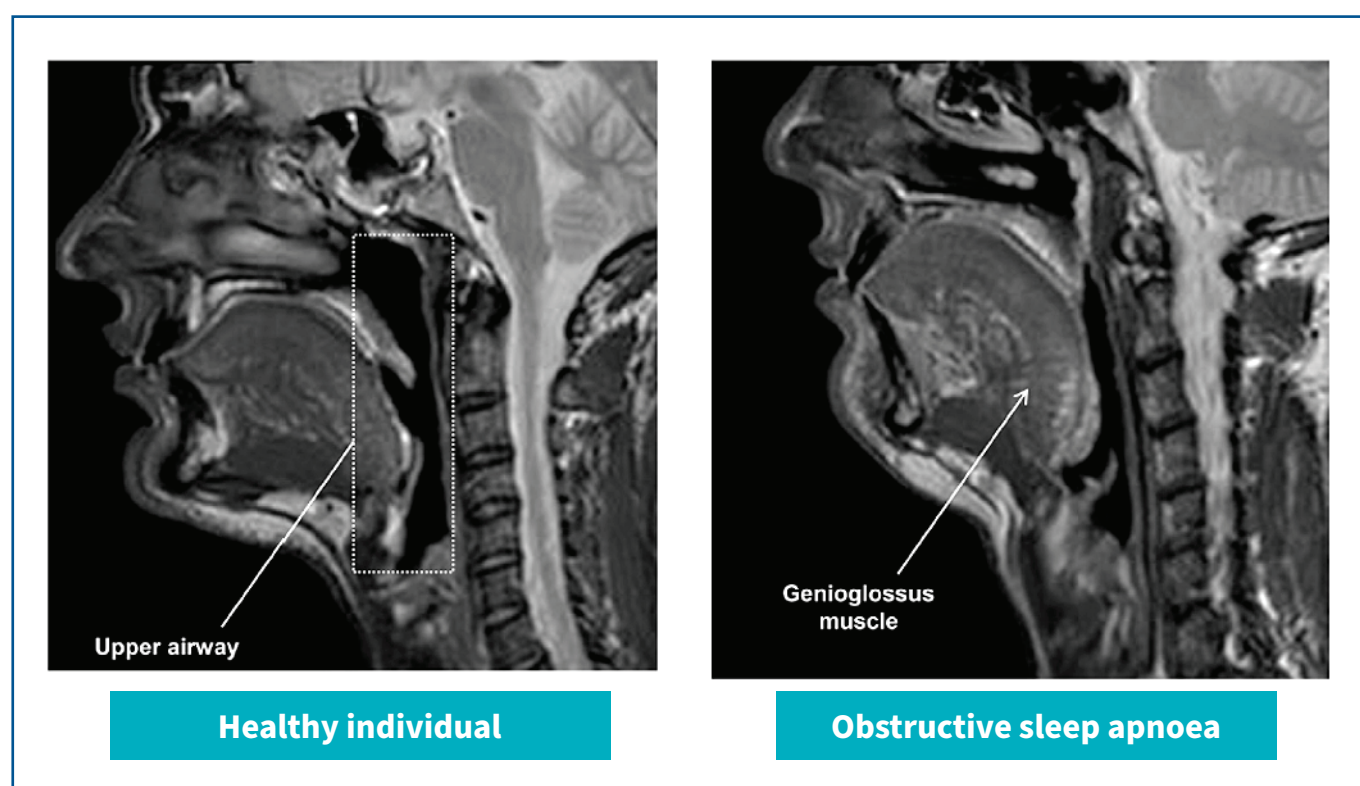
ZINCHUK A, SLEEP MED REV 2017

Comment classer et individualiser les patients en fonction de différents paramètres ?

Stratifier les patients par une approche physiopathologique permet de proposer un traitement plus pertinent, avec possiblement un impact sur le long terme, tel que le pronostic cardiovasculaire.

Il existe plusieurs façons de phénotyper et de décrire des catégories homogènes de patients atteints de SAHOS qui se distinguent par une seule ou une combinaison de caractéristiques de la maladie. Des équipes australiennes et américaines se sont basées sur les données des polysomnographies standards afin de préciser les mécanismes physiopathologiques des apnées du sommeil.

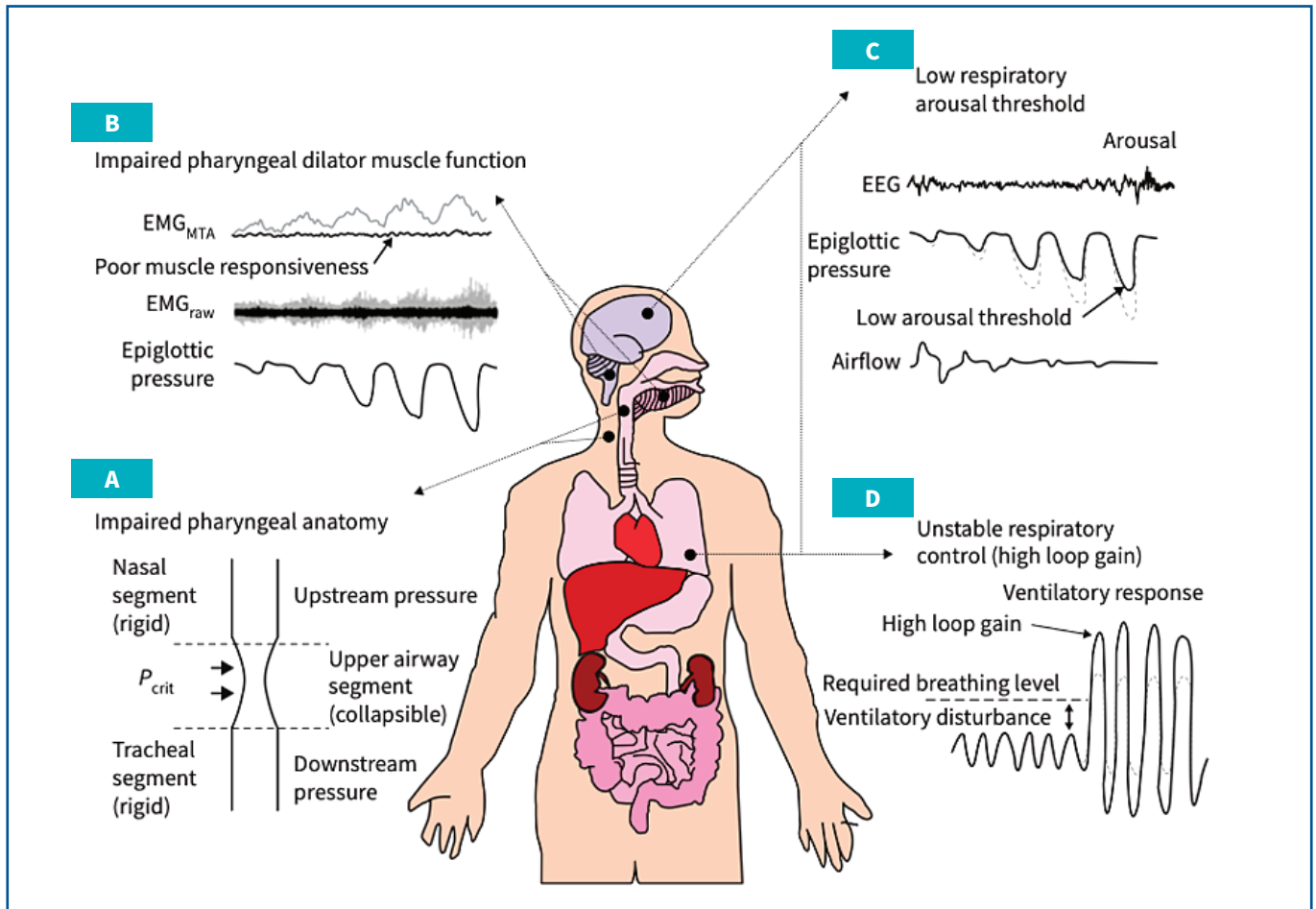
Le SAHOS a toujours été décrit par la présence de voies aériennes supérieures étroites dont les causes sont diverses : une infiltration graisseuse, des mouvements de flux au cours de la nuit, la rétro/micrognathie ou une moindre réactivité des muscles pharyngés².



ECKERT, 2018

• Quatre phénotypes ont été décrits basés sur différents critères physiopathologiques³ :

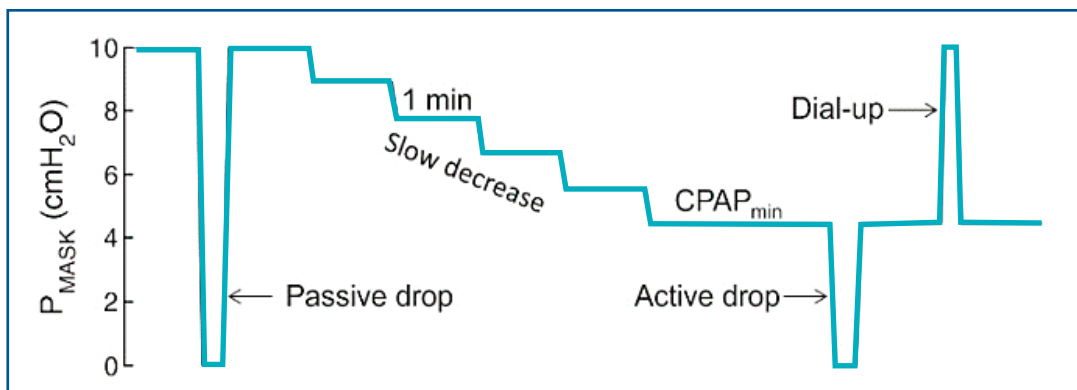
- Une **altération anatomique de la voie pharyngée provoquant une étroitesse des voies aériennes supérieures à des degrés divers**, quelle qu'en soit la cause.
- Une **altération de la fonction des muscles pharyngés**. En principe, lors d'une dépression inspiratoire, le muscle pharyngé se contracte. Chez certains patients, cette contraction sera moindre.
- Un seuil d'éveil respiratoire bas entraînant une **sensibilité accrue aux variations de pression** qui se manifeste par des micro-éveils plus rapides lors des phénomènes obstructifs favorisant l'instabilité respiratoire et les apnées.
- Une **grande sensibilité des centres respiratoires**. Face à une perturbation respiratoire, il y a une réaction d'hyperventilation qui peut être physiologique. Chez certains patients, il y a une exagération de cette hyperventilation : la boucle de contrôle respiratoire (loop gain) est élevée.



PEPIN JL, 2022

Le phénotypage du patient par l'analyse des PSG est complexe.

L'équipe de Wellman en 2013, a utilisé la polysomnographie, avec plusieurs capteurs peu utilisés dans la pratique clinique, comme par exemple la mesure de l'activité du muscle gényoglosse, ou encore l'activité diaphragmatique⁴. Ils ont mis en place un protocole sous PPC avec l'application de décroissances programmées de la pression au cours de la nuit. Ce protocole permettait de recueillir différents paramètres afin d'identifier les patients dont le réveil se produisait à la moindre limitation du débit et les patients ayant une moindre réactivité des muscles pharyngés. Cette approche est difficilement applicable en pratique clinique compte-tenu de sa complexité.

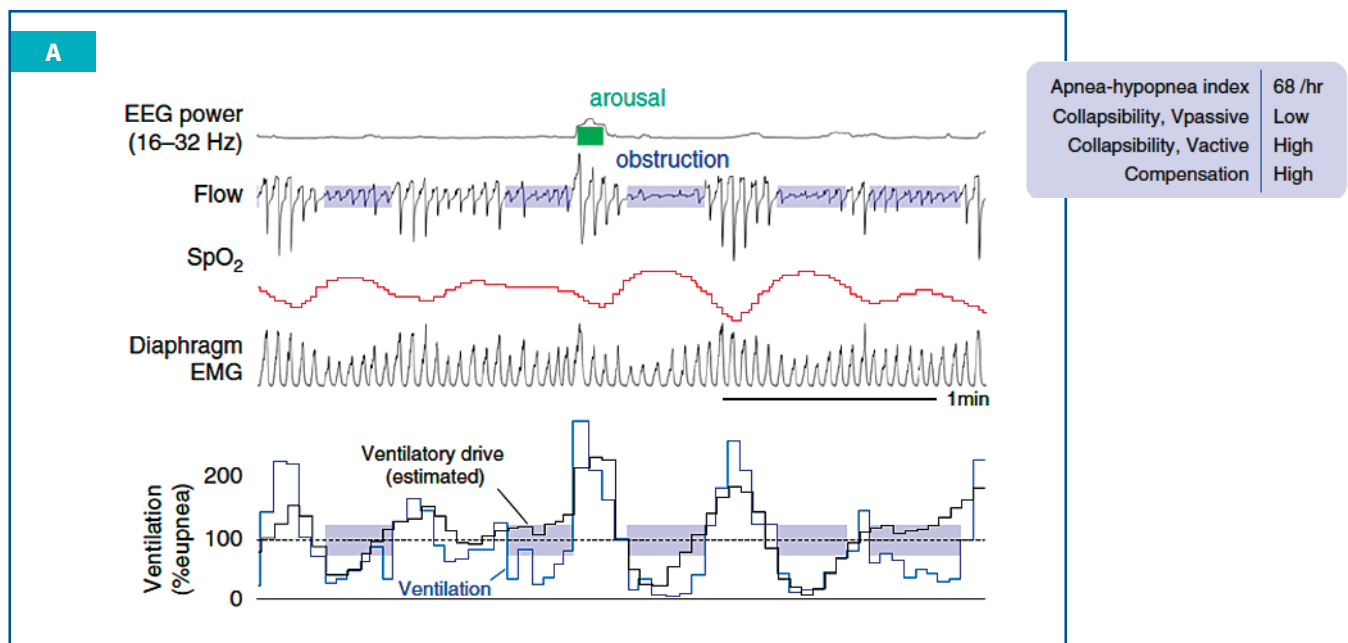


WELLMAN ET AL. 2013

En 2018, Sands et al., ont analysé manuellement les polysomnographies standards (EEG, flow,...). Le contexte d'identification des patients est simplifiée⁵ :

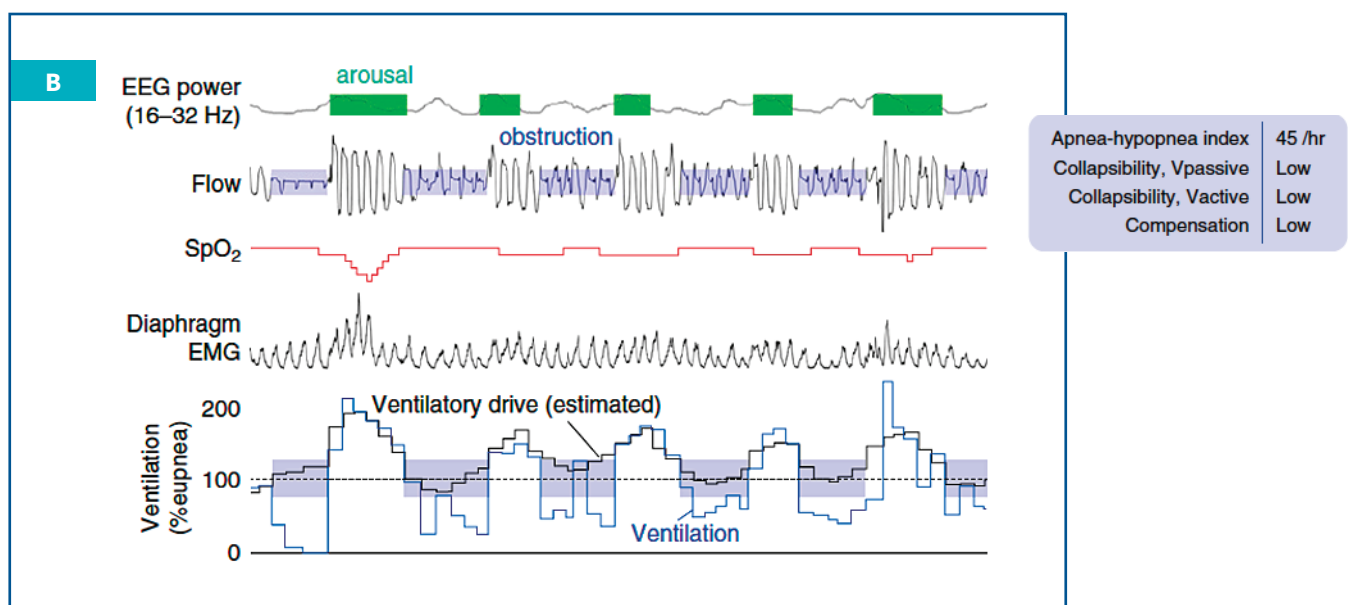
A - Cas 1

- Hyperventilation assez facile
- Loop gain faiblement augmenté
- Genèse d'apnée facilitée avec peu d'éveil
- Bonne capacité de compensation au niveau des muscles pharyngés
- Événements continus



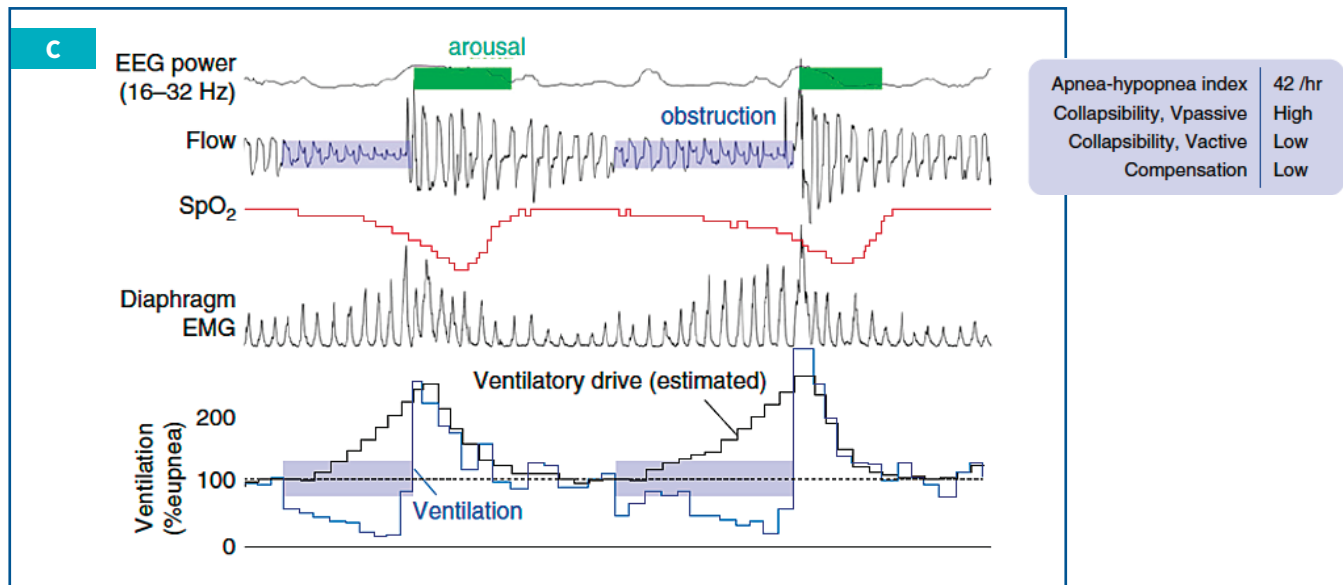
B - Cas 2

- Pas de tolérance aux variations de pression
- Seuil d'éveil bas provoquant des éveils pour des variations ventilatoires très faibles



C - Cas 3

- Voies aériennes très étroites
- Faible capacité de compensation
- Bonne tolérance aux diminutions de ventilation
- Éveil tardif
- Désaturation importante
- Peu d'apnées du fait de la longueur des apnées



L'analyse manuelle des polysomnographies ainsi simplifiée, il était intéressant de reproduire ces schémas d'interprétation par une analyse automatique à l'aide de quelques paramètres cliniques tels que l'âge et l'IMC, ainsi que d'autres éléments issus de l'interprétation polysomnographique recueillis automatiquement sans l'intervention du clinicien. Par le biais d'un système de machine learning et donc avec le support d'une IA, il peut être prédit le pourcentage du trait physiopathologique pour chaque patient⁶. Pour que cela soit applicable, il faudrait un apport chiffré de ces caractéristiques physiopathologiques dans les comptes rendus de polysomnographies et cela nécessitent encore des études pour les valider.

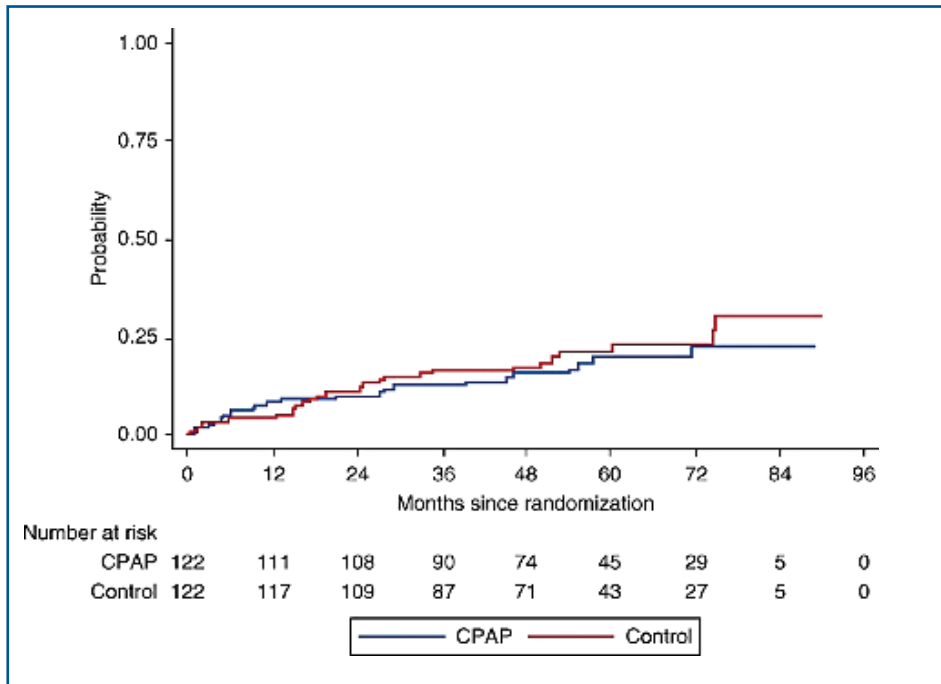
Quelles peuvent être les applications du phénotypage des patients à partir des polysomnographies ?

A partir d'études ad-hoc, il est intéressant d'analyser l'application du phénotypage à partir des polysomnographies.

• Observance à la PPC

- Seuil d'éveil

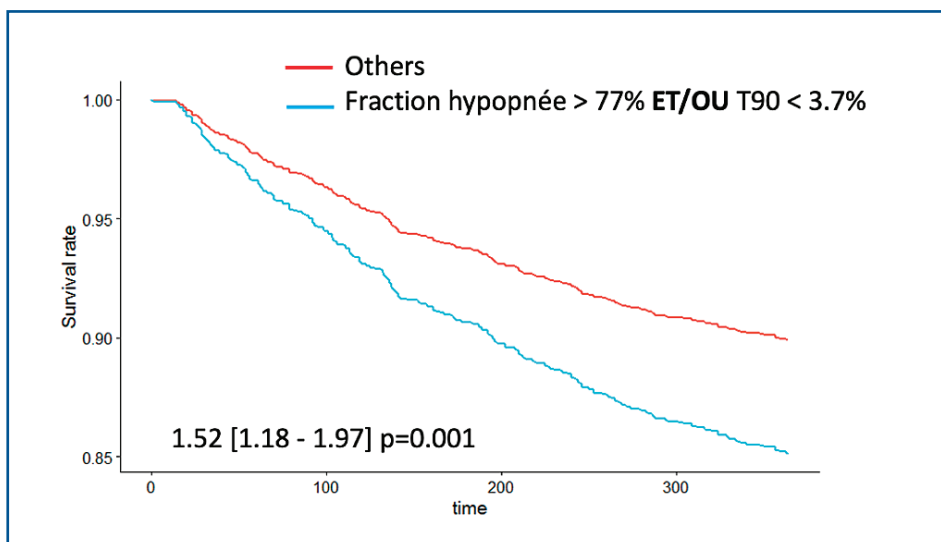
L'étude RICCADSA est l'une des trois grandes études qui a montré que la PPC n'avait pas d'impact sur le pronostic cardiovasculaire post syndrome coronaire aigu. Les PSG initiales des patients inclus dans cette étude ont été réinterprétées et les patients avec un seuil d'éveil bas ont été isolés. Les données de cette étude étant exhaustives, l'analyse de l'observance a pu être effectuée indiquant que le seuil d'éveil bas était le principal facteur prédictif d'une mauvaise observance thérapeutique^{5,7}.



PECKER, 2016

- Fraction hypnée sur apnée ou la désaturation <90%

Des éléments simples tels que la fraction hypnée sur apnée ou la désaturation <90% permettent de s'approcher du même type de phénotypes et donc des mêmes résultats. Les patients s'éveillent plus facilement suite aux événements respiratoires et désaturent moins - ils ont une meilleure observance.



PATOUT

Le Congrès du Sommeil Lille 2023

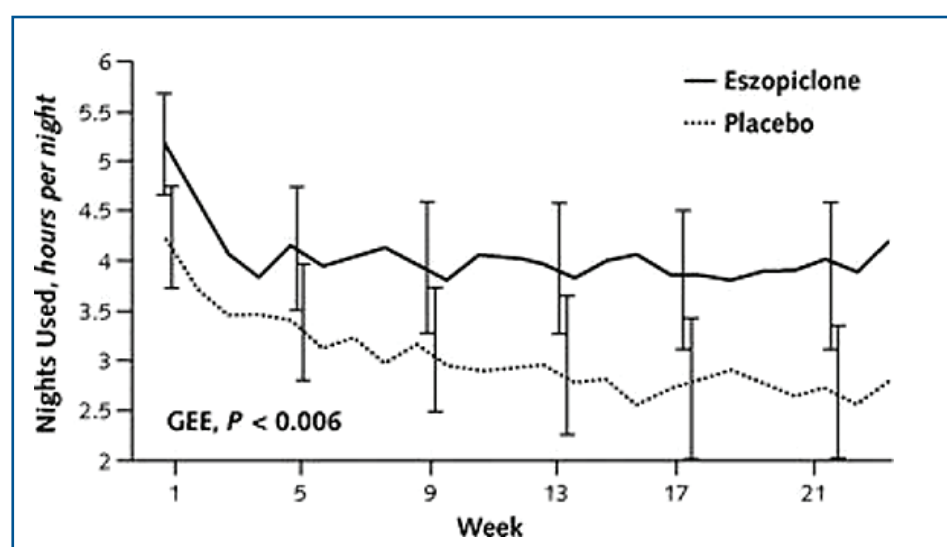
• Prédiction de l'efficacité de l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM)

La prédiction de l'efficacité de l'OAM bénéficie d'une très large littérature. La PPC et l'OAM sont deux traitements équivalents sur le symptôme bien que la PPC ait un meilleur impact sur l'IAH que l'OAM. Cependant, il y a une inefficacité thérapeutique dans un tiers des cas (Sutherland⁸ et al., 2014).

L'équipe de Vena et al. se sont intéressés à deux marqueurs, issus des polysomnographies standards avec des canules de pression : la profondeur de l'évènement (reflet de la collapsibilité des VAS) et le « pincement » expiratoire (reflet d'un collapsus vélaire prédominant)⁹. Ainsi, les patients susceptibles de répondre à l'OAM n'avaient pas d'évènements profonds (hypoventilation, apnées ou des hypopnées), mais superficiels et surtout, ne présentaient pas le « pincement » expiratoire. Les auteurs ont suggéré que ce petit pincement signalait plus ou moins une obstruction au niveau vélaire, pour ces patients, l'OAM a peu de chance de lutter contre un obstacle au niveau vélaire et d'y répondre ce qui suggère que ces deux éléments simples pouvaient permettre de prédire l'efficacité de l'OAM.

• Autre propositions thérapeutiques :

L'étude de Lettieri a proposé d'utiliser un hypnotique, l'eszopiclone, pendant deux semaines lors de la mise en place d'un traitement par PPC afin de favoriser l'observance du patient¹¹. L'observance thérapeutique des patients est ressortie globalement positif avec +1,3 h d'observance en moyenne et cet effet positif se prolongeait sur la durée.



LETTIERI, 2009¹⁰

En 2020, Schmickl et al. ont analysé dans une étude ad-hoc les données de ces PSG réalisées en 2009 et les ont réinterprété¹¹. Parmi l'ensemble de la population, les patients identifiés avec un seuil de micro-éveils bas, permettent de confirmer que ce sont ces patients cibles qui pourraient bénéficier le plus d'un traitement par somnifère en stabilisant leur sommeil et en diminuant les réveils au moindre variation ventilatoire. L'impact thérapeutique est beaucoup plus fort par rapport aux patients avec un seuil d'éveil plus élevé.

• Loop gain et impact thérapeutique

Enfin, une étude post hoc, a exploré le profil des patients qui ont été inclus dans l'étude randomisée Heart Beat (analyse de l'effet de la PPC et de l'oxygène sur la pression artérielle sur près de 200 patients, avec un SAS significatif et un haut risque cardio-vasculaire, avec au final un impact en termes hémodynamique de 2 mmHg en moyenne)¹².

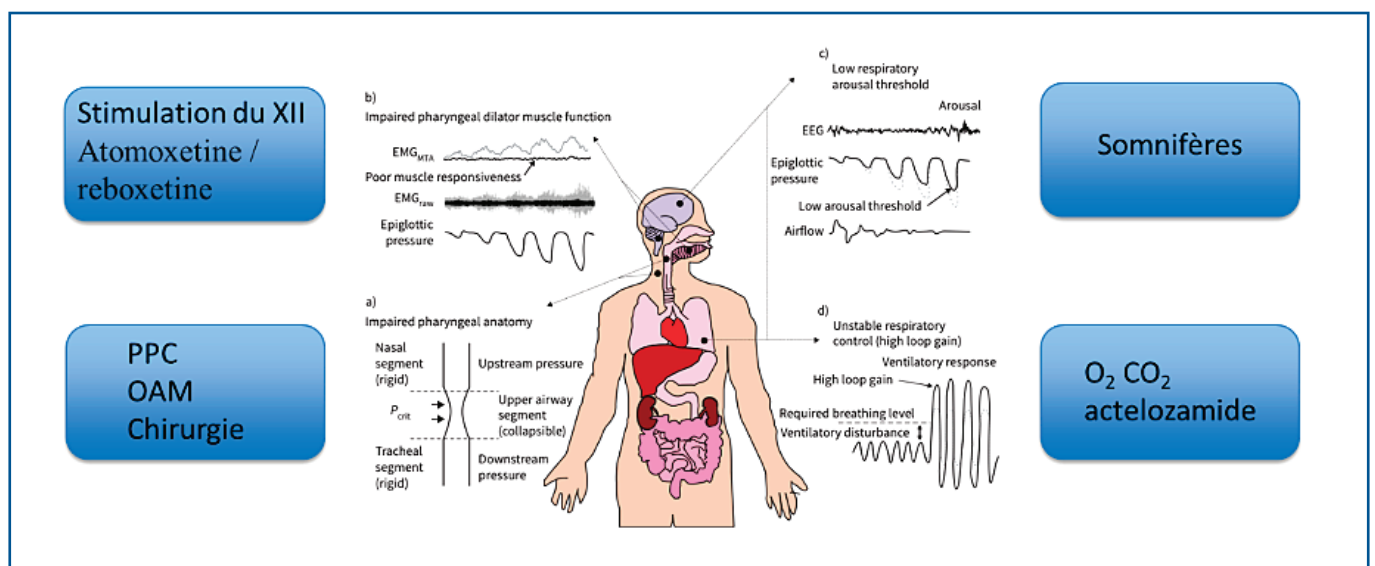
Les auteurs se sont intéressés au loop gain, cette hyper réactivité des centres respiratoires qui induit des compensations par de grandes variations ventilatoires à la moindre hypopnées. Les patients avec un loop gain élevé, donc les plus pathologiques, ont un impact en termes de pression artérielle le plus élevé, alors qu'au contraire, si ce le loop gain est normal, voire plutôt bas, il faut s'attendre à n'avoir aucun impact. L'analyse est intéressante car, l'effet est bien supérieur à 2 mmHg (6-7 mmHg).

Cet outil pourrait permettre de mieux identifier les patients qu'il faudrait traiter dans cette indication, notamment les patients qui ne sont pas symptomatiques.

• Pourquoi phénotyper ?

Décomposer les différents traits physiopathologiques permettrait de proposer un traitement pertinent.

- Les traitements standards tels que la PPC, l'OAM et parfois la chirurgie resteront à privilégier lorsqu'il y aura un vrai obstacle au niveau anatomique.
- Concernant les patients avec une faible réactivité des muscles respiratoires, un traitement plus spécifique pourrait être proposé et plus susceptible de répondre à une stimulation du XII. La combinaison de thérapeutiques nouvelles a déjà montré son efficacité sur la tonicité des muscles pharyngés au cours de la nuit.
- Les somnifères seuls ou en association pourraient être proposés mais cela reste à être validé chez les patients qui ont un seuil de micro-éveil bas.
- Pour le loop gain, l'administration d'oxygène, de dioxyde de carbone, de l'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (actélozamide) permettrait de traiter les apnées dans certaines circonstances.



POUR CONCLURE

Ces éléments restent à valider par des études prospectives car ici ce ne sont que des études post hoc. Des études avec une sélection de patients sur critères pour valider et proposer des thérapeutiques basées sur ces éléments sont essentielles. Les PSG habituelles pourront bientôt nous aider à mieux phénotyper les patients. Il faut simplifier et d'intégrer ces données aux compte-rendu des enregistrement PSG. Certains éléments physiopathologiques commencent à apparaître comme la charge hypoxique.

L'intérêt est de prédire l'observance et de proposer un accompagnement personnalisé (éducation thérapeutique). Les prises en charge proposées seront plus personnalisées, avec des combinaisons thérapeutiques et pourront prédire l'impact du traitement sur les patients peu symptomatiques qui sont les patients les plus problématiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zinchuk Andrey V, Gentry Mark J, Concato John, Yaggi Henry K - Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches ; *Sleep Med Rev.* 2017 Oct;35:113-123.
2. Eckert Danny J - Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – New pathways for targeted therapy ; *Sleep Med Rev.* 2018 Feb;37:45-59.
3. Pépin JL, Peter Eastwood P, Eckert D - Novel avenues to approach non-CPAP therapy and implement comprehensive obstructive sleep apnoea care ; *European Respiratory Journal* 2022 59: 2101788
4. Wellman Andrew, Edwards Bradley A, Sands Scott A, Owens Robert L, Nematy Shamim, Butler James, Passaglia Chris L, Jackson Andrew C, Malhotra Atul, White David P - A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea ; *J Appl Physiol (1985)* . 2013 Apr;114 (7):911-22.
5. Sands S., Edwards B., Terrill P., Taranto-Montemurro L., Azarbarzin A., Marques M., Hess L., White D., Wellman A. - Phenotyping Pharyngeal Pathophysiology using Polysomnography in Patients with Obstructive Sleep Apnea ; *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 May 1;197(9):1187-1197
6. Ritaban Dutta R, , Tong BK, Eckert DJ - Development of a physiological-based model that uses standard polysomnography and clinical data to predict oral appliance treatment outcomes in obstructive sleep apnea ; *J Clin Sleep Med* . 2022 Mar 1;18(3):861-870.
7. Peker Y, Helena Glantz H, Christine Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E - Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial ; *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Sep 1;194(5):613-20.
8. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, Cistulli PA. *Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. J Clin Sleep Med.* 2014 Feb 15;10(2):215-27.
9. Vena Daniel , Azarbarzin Ali , Marques Melania , de Beeck Sara Op, Vanderveken Olivier M et al. - Predicting sleep apnea responses to oral appliance therapy using polysomnographic airflow ; *Sleep* . 2020 Jul 13;43(7):zsaa004.
10. Lettieri CJ, Shah A, Holley A, Kelly W, Chang A, Roop S - Effects of a Short Course of Eszopiclone on Continuous Positive Airway Pressure Adherence - *Ann Intern Med.* 2009 Nov 17;151(10):696-702.
11. Schmickl C, Lettieri C, E. Orr J, DeYoung P, Edwards A, Owens R, and Malhotra A - The Arousal Threshold as a Drug Target to Improve Continuous Positive Airway Pressure Adherence: Secondary Analysis of a Randomized Trial ; *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Dec 1;202(11):1592-1595.
12. Schmickl C, Orr J , Sands S , Alex R , Azarbarzin A , McGinnis L et al. - Loop Gain as a Predictor of Blood Pressure Response in Patients Treated for Obstructive Sleep Apnea: Secondary Analysis of a Clinical Trial - *Ann Am Thorac Soc.* 2024 Feb;21(2):296-307.



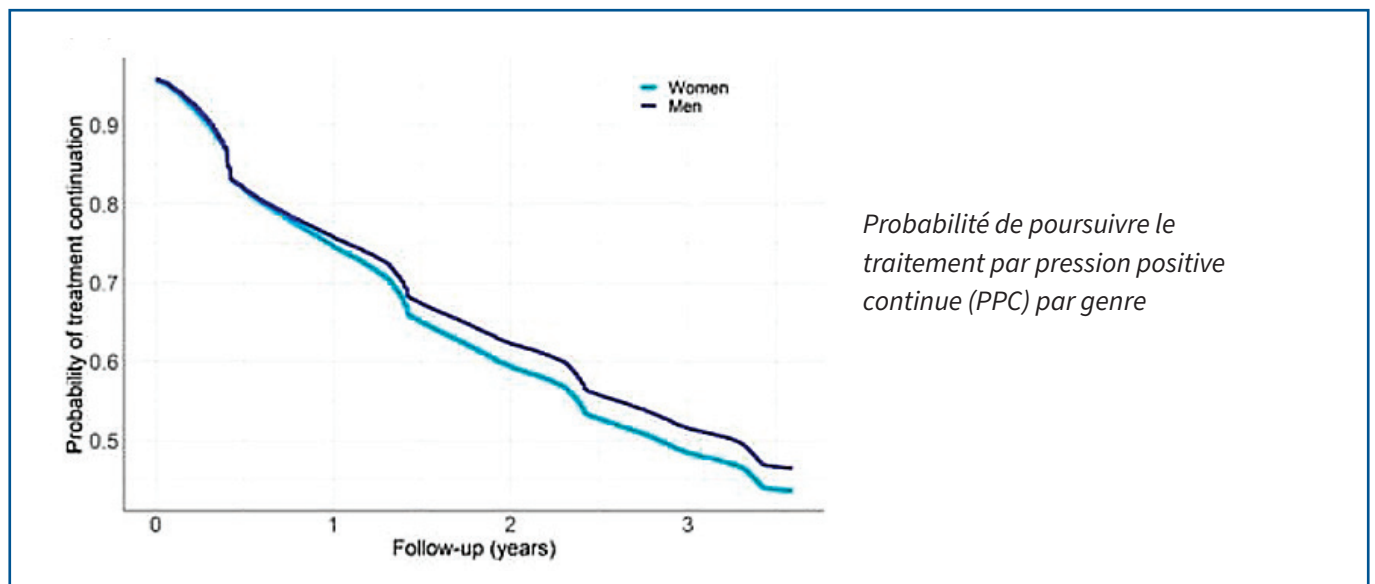
VERS UNE NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DU SAOS. QUI TRAITER ? LA CLASSIFICATION DE « BAVENO »

D'APRÈS LA COMMUNICATION DU DOCTEUR MAXIME PATOUT,
SERVICE DES PATHOLOGIES DU SOMMEIL – DÉPARTEMENT R3S
DMU APPROCHES – HÔPITAL LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE – AHPH SORBONNE UNIVERSITÉ
UMRS 1158 “NEUROPHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

La classification de Baveno est peu connue. Comment les stratégies thérapeutiques actuellement à notre disposition ont la possibilité de s'intégrer dans cette classification ? Cette classification a-t-elle une utilité pour guider nos choix thérapeutiques ? Ou doit-on utiliser des critères physiopathologiques pour guider ces choix ?

Les classifications : pourquoi ?

En France, l'équipe de JL. Pépin a analysé l'observance de 480 000 patients traités par Pression Positive Continue (PPC). Au cours du suivi de ces patients, l'observance au traitement par PPC diminue¹.



Malgré 50% de patients observant à trois ans, il subsiste 50% de patients qui, malgré un examen du sommeil, l'intervention d'un prestataire de santé à domicile, la mise en place d'un suivi, arrêtent leur traitement.

Il existe aujourd'hui une réelle difficulté à prédire l'observance des patients. L'Indice d'Apnée Hypopnée (IAH) n'est pas le meilleur facteur de prédiction de l'observance contrairement à la somnolence qui a une meilleure pertinence. Plus les patients sont symptomatiques, plus les bénéfices seront importants et peuvent induire une meilleure observance.

La classification de Baveno a été conçue afin de stratifier les patients et définir des stratégies adaptées selon la typologie du patient et s’inspire de la classification en 4 groupes des patients BPCO (2011) en fonction des symptômes et la sévérité de la pathologie.

La classification de BAVENO

La classification de BAVENO permet de distinguer quatre groupes de patients selon :

- **les symptômes** : la somnolence, évaluée par l’échelle d’Epworth (avec seuil à 11), en précisant s’il y a une hypersomnie, mais aussi une insomnie.
- **la sévérité du syndrome d’apnée du sommeil** définie par les comorbidités : le diabète, l’accident vasculaire cérébral, l’obésité, l’hypertension artérielle non contrôlée.

En fonction de la position du patient dans cette classification, il est défini un traitement² :

C Mild symptoms Major end-organ Impact	D Severe symptoms Major end-organ Impact	Recurrent/ poorly controlled	End-organ impact/comorbidity <i>La version révisée de la classification de Baveno. ESS : Échelle de somnolence d’Epworth. Reproduit de Randerath et al. 2018^[3]</i>
A Mild symptoms Minor end-organ Impact	B Severe symptoms Minor end-organ Impact	Not detectable/ well controlled	
ESS <11 No hypersomnia Insomnia ⁻	ESS ≥11 Hypersomnia Insomnia ⁺	Symptoms	

Comment sont répartis les patients dans la classification de Baveno ?

La répartition de la population est homogène dans les 4 catégories. D’après la cohorte européenne ESADA European Sleep Apnea Data^{2,4} plus les patients sont sévères (groupe D), plus ils sont en surpoids, plus ils ont une charge hypoxique et un nombre d’évènements cardio-vasculaires élevés. Le groupe A et le groupe C présentent un score d’Epworth plus faible.

Une partie des patients de cette cohorte était traitée par PPC. Malheureusement, l’appartenance à l’un ou l’autre des groupes n’était pas corrélée à l’observance des patients. Ce qui peut poser question sur la pertinence clinique de cette classification.

TABLE 1 Patient characteristics within the four Baveno groups A–D

	Group A (n=3447)	Group B (n=2771)	Group C (n=4482)	Group D (n=3799)
Females %	28.1	28.1	27.8	27.8
Age years	54 [44; 62]***.†.+	52 [43; 60]***.†	57 [48; 65]***	56 [47; 63]
BMI kg·m ⁻²	30.0 [26.9; 33.8]***.†.+	31.0 [27.4; 35.3]***.†	31.7 [28.1; 36.3]***	33.6 [29.8; 38.3]
Systolic BP mmHg	125 [120; 130]***.†	125 [120; 130]***.†	140 [130; 150]	140 [130; 150]
Diastolic BP mmHg	77 [70; 80]***.†	77 [70; 80]***.†	85 [78; 91]	85 [79; 91]
ESS [#]	6 [4; 8]***.+	14 [12; 16]†	6 [4; 8]***	14 [12; 17]
AHI events·h ⁻¹	27.0 [14.3; 44.3]***.†.+	31.5 [17.4; 53.5]***.†	28.2 [15.6; 49.8]***	37.7 [19.5; 63.3]
ODI events·h ⁻¹	22.8 [10.4; 42.0]***.†.+	27.4 [11.8; 51.5]***	24.9 [11.9; 47.0]***	35.0 [15.2; 61.9]
Mean Sp _{o2} %	93.4 [92.0; 95.0]***.†.+	93.0 [91.0; 95.0]***	93.0 [91.0; 94.8]***	92.1 [90.0; 94.0]
Minimum Sp _{o2} %	82 [77; 87]***.†.+	81 [74; 86]***	81 [74; 86]***	78 [70; 84]
t ₉₀ min	8.7 [1.0; 38.5]***.†.+	15.0 [1.9; 62.8]***	13.0 [2.0; 59.0]***	31.0 [4.9; 102.0]

Data are presented as median [quartile 1; quartile 3] unless otherwise stated. BMI: body mass index; BP: blood pressure; ESS: Epworth Sleepiness Scale; AHI: apnoea-hypopnoea index; ODI: oxygen desaturation index; Sp_{o2}: oxygen saturation as measured by pulse oximetry; t₉₀: percentage of sleep time with Sp_{o2}<90%. #: scale 0–24. ***: p<0.001 versus D; †: p<0.001 versus C; +: p<0.001 versus B.

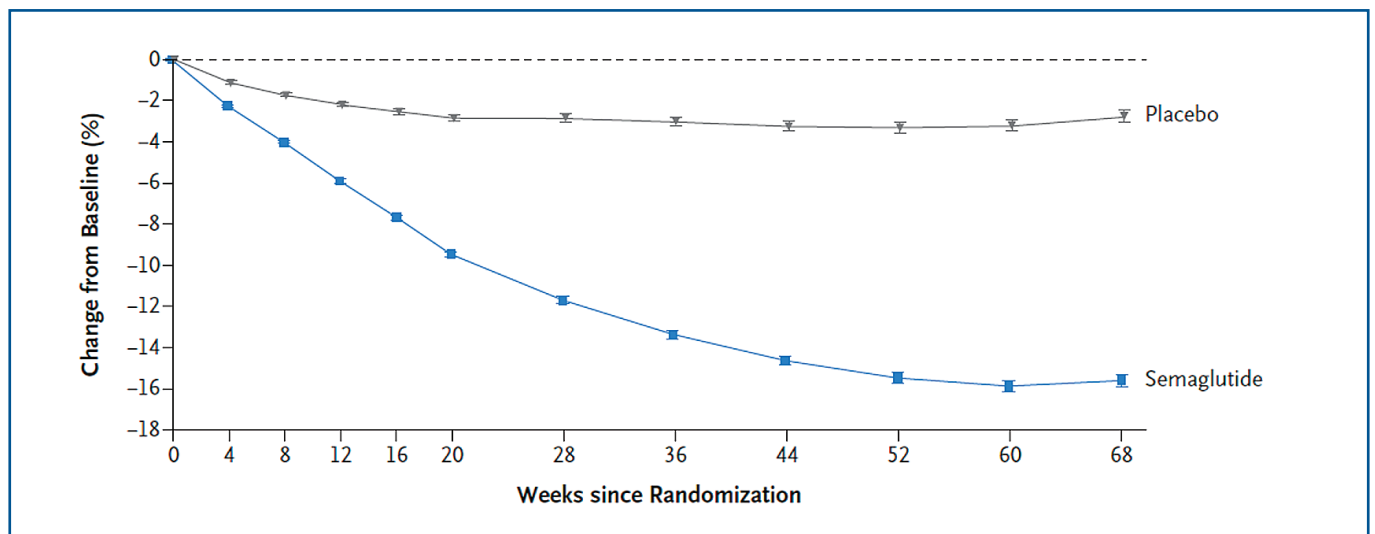
Peut-on utiliser la classification Baveno pour guider les choix thérapeutiques ?

1 - Les 3 stratégies thérapeutiques

La prise en charge globale prend en compte la perte de poids, les règles hygiéno-diététiques, les prises en charge mécanique, les orthèses avancées mandibulaires, la chirurgie ou la PPC et, bien évidemment, les prises en charge médicamenteuse.

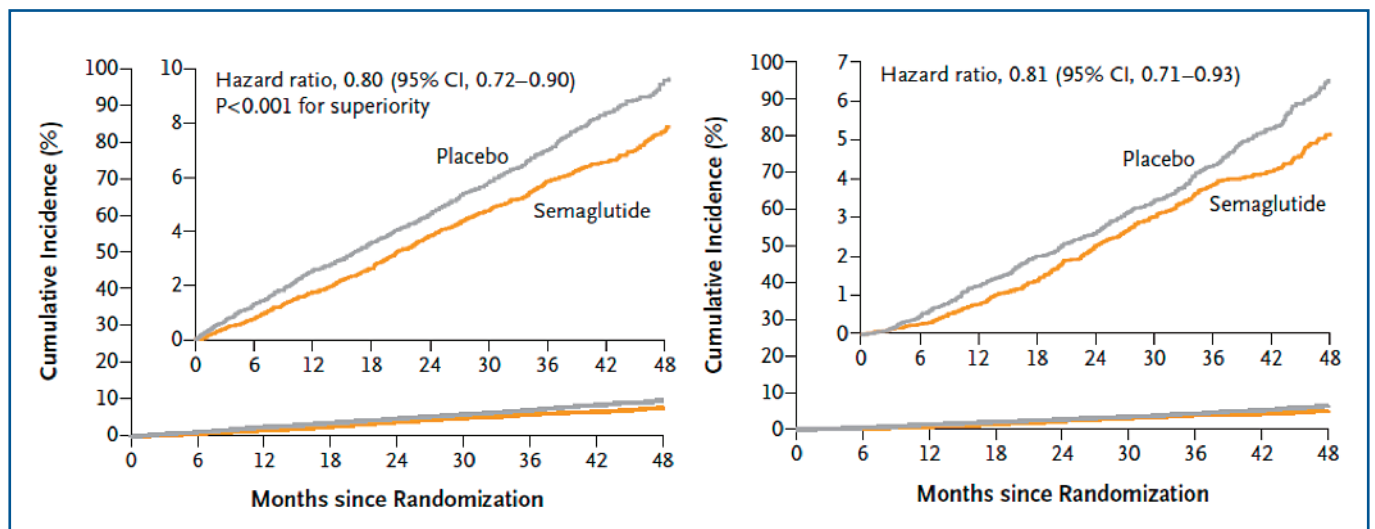
• La prise en charge globale

Le Sémaglutide, permet la perte de poids efficace chez les patients en situation d'obésité. L'étude de Wilding et al., incluant près de 2000 patients en situation d'obésité, montre un effet majeur sur la perte de poids avec une perte 15% par rapport à leur poids initial⁵.



Ce médicament va possiblement changer la cinétique pondérale des patients. Avec une perte de poids de 15%, les patients pourraient changer de classe de sévérité selon l'IAH et être traités avec une orthèse d'avancée mandibulaire plutôt qu'une PPC et pourraient parfois être sevrés de tout traitement.

Lorsque le patient présentant un SAS est observant il diminue sa morbidité cardiovasculaire. L'étude récente de Lincoff AM et al. analyse les bénéfices du Sémaglutide sur le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs des patients avec obésité sans diabète et présentant des antécédents cardiovasculaires sévères (infarctus du myocarde, AVC, artériopathie, etc...)⁶.



Près de 18 000 patients ont été inclus dans cette étude (8800 patients avec traitement vs 8800 patients sous placebo). L'administration du sémaglutide va permettre de diminuer de 20% la survenue des événements cardiovasculaires, avec même un bénéfice sur un critère de jugement secondaire, la mortalité.

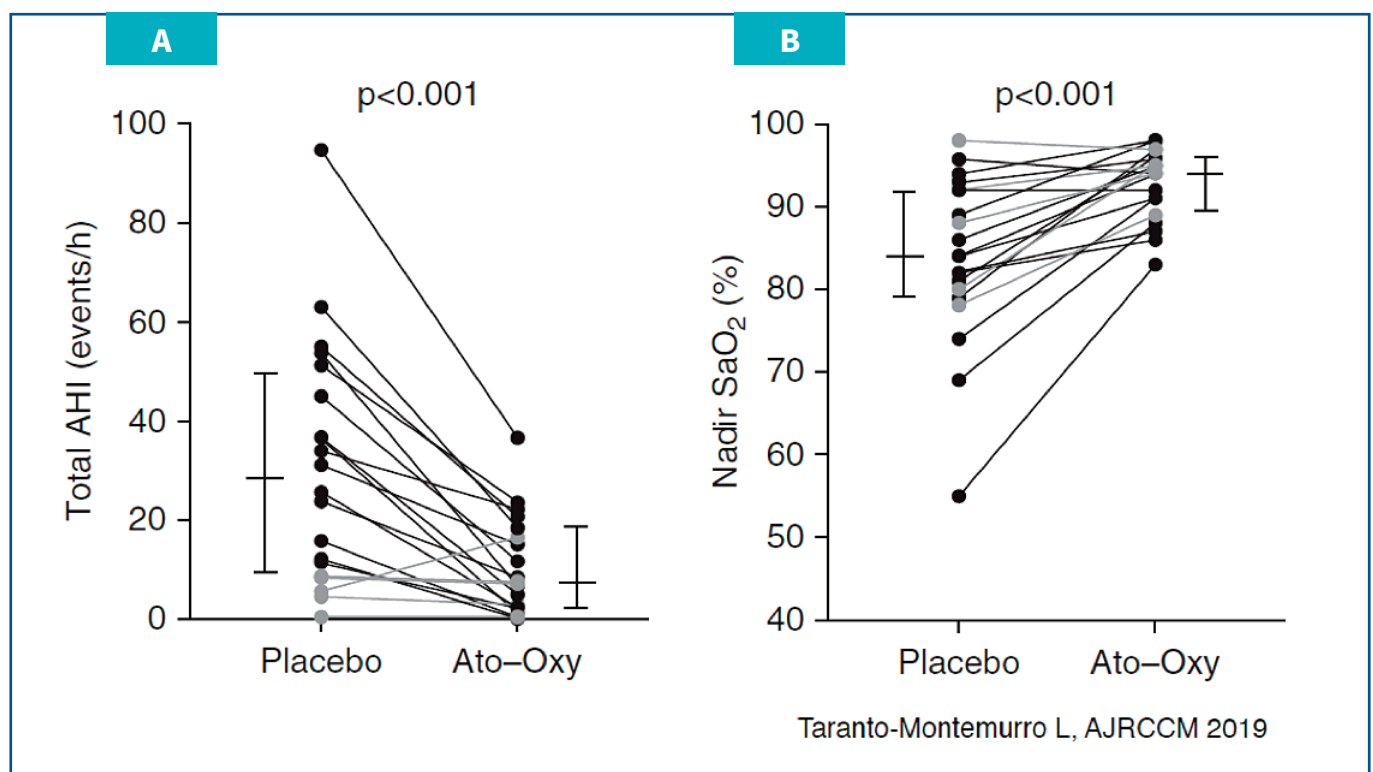
Ainsi, avec le sémaglutide, il est envisageable de faire perdre du poids aux patients mais également de faire de la prévention du risque cardiovasculaire. La prise en charge globale du syndrome d'apnée du sommeil est essentielle et probablement à mettre en premier plan pour au certain groupe de patients.

• Thérapeutiques mécaniques

Malgré l'arrêt de traitement de près de 50% de patients appareillés¹, les thérapeutiques mécaniques ont un intérêt. Il y a peu de données pour les orthèses d'avancée mandibulaire, car il n'y a pas de relevés d'observance. L'étude de Vries GE et al. a analysé les données d'une orthèse d'avancée mandibulaire connectée, permettant de recueillir les données sur des périodes de 3, 6 et 12 mois et comparées à des patients sous PPC⁷. Il y a une forte variabilité de l'utilisation de l'orthèse d'avancée mandibulaire, alors que les résultats pour la PPC sont un peu plus homogènes. A la fin du suivi, à 12 mois, les patients ont déjà perdu 0.6 à 0.8h d'observance, que ce soit pour l'orthèse ou la PPC. Malgré l'efficacité de ces thérapeutiques mécaniques, les patients diminuent leur utilisation possiblement du fait de l'amélioration de leurs symptômes. Les patients ont alors tendance à s'autoriser « une pause » sans PPC.

• Thérapeutiques médicamenteuses

L'étude de Taranto-Montemurro et al. a analysé l'association de l'Atomoxetine et de l'Oxybutynine⁸. Cette combinaison médicamenteuse visait à augmenter le tonus musculaire du muscle génio-glosse. Cette étude croisée (10 patients par bras) incluait des patients avec un IAH moyen de 27/h. Comparativement au placebo, il y a une réduction significative de l'IAH avec une amélioration de l'hématose nocturne. Malheureusement, aujourd'hui, ce traitement n'est pas encore disponible (pas de résultats d'études de phase III pour le moment).



2 - Comment choisir les thérapeutiques en fonction de la classification de Baveno ?

• **Patients de catégorie D :** Ce sont de patients somnolents avec des comorbidités cardio-vasculaires. Ces patients ont une prise en charge globale, (sémaglutide, règles hygiéno-diététiques). On priorisera avec un traitement mécanique pour une rapide efficacité car ce sont des patients somnolents. La PPC ou orthèse d'avancée mandibulaire sera alors envisagée.

• **Patients de catégorie C :** Ces patients n'ont pas de symptômes. Il est donc logique de prioriser la perte de poids. Pour les formes modérées, les thérapeutiques médicamenteuses, vu qu'elles sont quand même moins efficaces que la PPC, pourraient avoir une certaine pertinence.

• **Patients de catégorie B :** Le traitement est similaire à la catégorie D car les patients sont très symptomatiques.

Il est plus intéressant de faire un traitement mécanique efficace chez les patients qui n'ont pas encore d'atteintes organiques sévères, pour éviter qu'ils soient diabétiques, qu'ils aient des complications vasculaires et basculent dans la catégorie groupe D.

• **Patients de catégorie A :** Les patients ne sont pas symptomatiques et n'ont pas de comorbidités cardio-vasculaires. La prise en charge globale est légitime. Mais deux approches sont possibles : un traitement médicamenteux, certes avec moins d'efficacité mais plus facilement toléré ou un traitement mécanique afin d'éviter l'apparition de comorbidités cardiovasculaires.

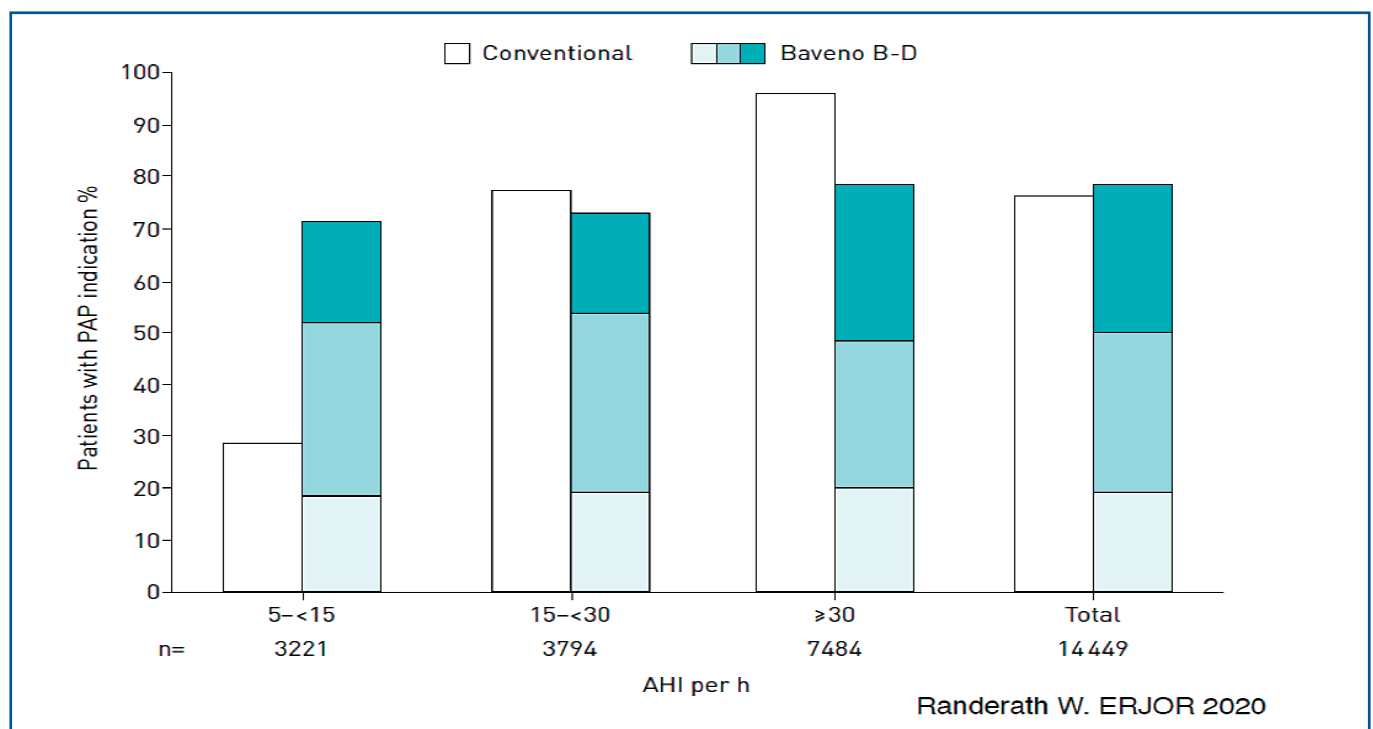
• La classification de Baveno est-elle utile pour guider les thérapeutiques ?

Les classifications sont utiles, lorsqu'elles sont validées par le biais des études de cohortes à défaut d'études prospectives, afin de définir le traitement selon la position catégorielle du patient. La classification de Baveno est intéressante, mais remplace-t-elle le bon sens clinique ? Quelles sont les limites de cette classification ?

Si la classification de Baveno est appliquée dans le cadre de la cohorte ESADA de 18 000 patients, combien de patients vont recevoir un traitement ?

Le résultat est assez surprenant voire absurde. Selon cette classification 70% des patients avec un IAH>15 auraient une PPC lorsque l'on sait pertinemment que 50% seront non observants. Un patient avec une somnolence et un IAH de 10 n'aurait-il pas d'autres causes de somnolence que le SAS : dépression, manque de sommeil, hypersomnie ?

L'application stricto sensu de la classification peut induire des erreurs avec des stratégies thérapeutiques inadaptées notamment lorsque les comorbidités sont importantes. La mise sous PPC de ces patients étant déjà une intervention trop tardive².

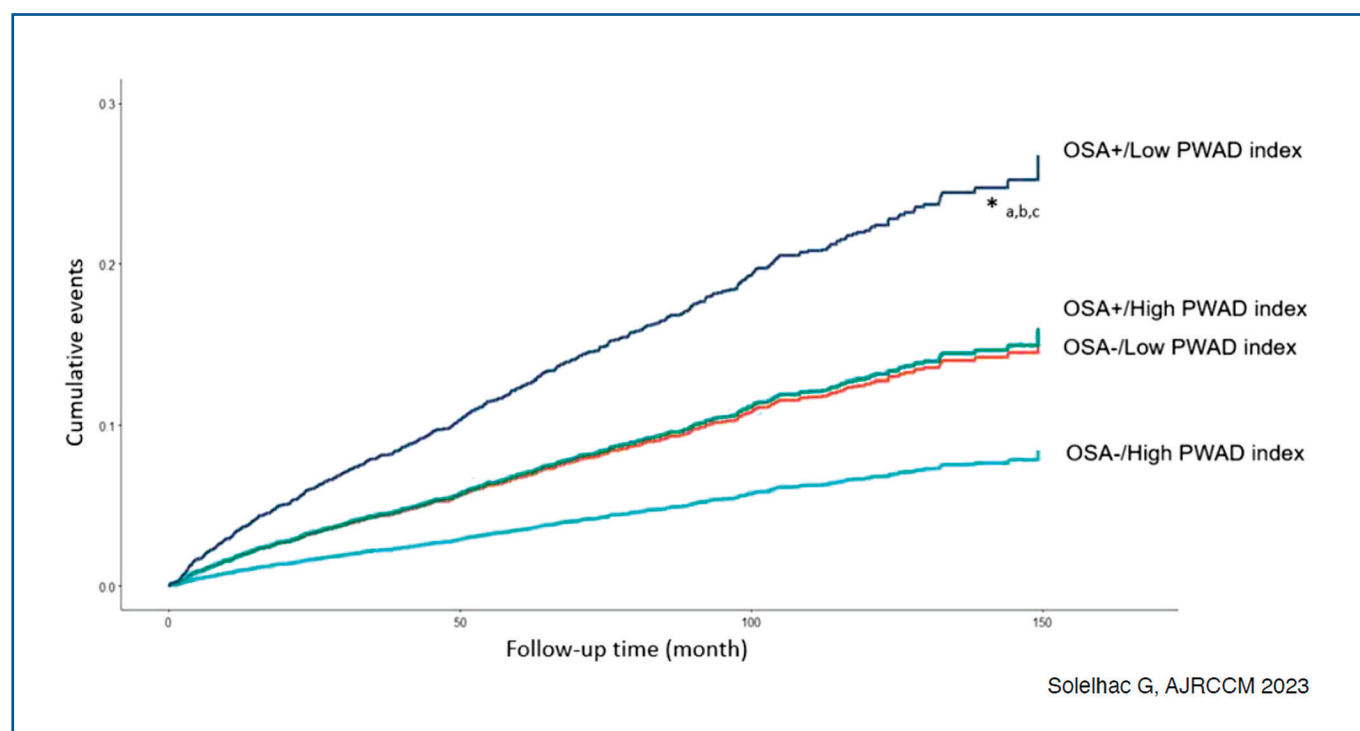


• Intérêt d'autres classifications ?

L'équipe de Solelhac et al. a analysé le PWAD (Pulse Wave Amplitude Drops) : la variation de l'onde de pouls⁹.

Une variation importante du PWAD et l'absence de SAS est un indicateur de faible mortalité. Les patients présentant des événements cardiovasculaires importants ont avec une variation du PWAD faible et un SAS.

Cependant, que le patient présente un SAS avec une forte variabilité du PWAD ou que le patient n'ait pas de SAS avec une faible variabilité du PWAD, les complications cardiovasculaires sont similaires. Cela indique que traiter des patients diabétiques, avec complications, une hémoglobine glyquée à 10% depuis trois ans est probablement très tardif et la thérapeutique engagée ne va pas modifier le cours des événements cardiovasculaires.



POUR CONCLURE

La classification de Baveno est très simple mais non validée avec des conséquences critiquables car délétères pour la mise en place de stratégies thérapeutiques. Sa pertinence sur son intérêt dans l'expertise clinique reste une interrogation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pépin JL ; Bailly S ; Rinder P ; Adler D ; Szeftel D et al. ; CPAP Therapy Termination Rates by OSA Phenotype: A French Nationwide Database Analysis ; J Clin Med. 2021 Mar; 10(5): 936.
2. Randerath WJ, Herkenrath S, Treml M, Grote L, Hedner J et al; Evaluation of a multicomponent grading system for obstructive sleep apnoea: the Baveno classification ; ERJ Open Research 2021 7: 00928-2020;
3. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, et al. ; Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. Eur Respir J 2018; 52: 1702616.
4. Colas des Francs C, Meksen B, Dinkelacker V, Roisman G, Escourrou P ; Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil en Europe : résultats de l'étude multicentrique ESADA (European Sleep Apnea Data) ; Médecine du Sommeil - Volume 13, Issue 3, September 2016, Pages 109-121
5. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF et al. ; Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity ; N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
6. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS et al. ; Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
7. De Vries GE, Hoekema A, Claessen J, Stellingsma C, Stegenga B, Kerstjens H, Wijkstra PJ ; Long-Term Objective Adherence to Mandibular Advancement Device Therapy Versus Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Moderate Obstructive Sleep Apnea ; J Clin Sleep Med. 2019 Nov 15; 15(11): 1655–1663.
8. Taranto-Montemurro L , Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A , Marques M et al. ; The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial ; Am J Respir Crit Care Med. 2019 May 15;199(10):1267-1276.
9. Solelhac G, Sánchez-de-la-Torre M, Blanchard M, Berger M, Hirotsu C et al. ; Pulse Wave Amplitude Drops Index: A Biomarker of Cardiovascular Risk in Obstructive Sleep Apnea ; Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jun 15; 207(12): 1620–1632.



VERS DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES : L'IAH EST-IL TOUJOURS D'ACTUALITÉ ?

**D'APRÈS LA COMMUNICATION
DU PROFESSEUR JEAN-CLAUDE MEURICE,
SERVICE DE PNEUMOLOGIE - CHU DE POITIERS**

L'index d'Apnée Hypopnée (IAH) reste incontournable pour définir le syndrome d'apnée du sommeil, sa sévérité, mais surtout pour en faire la nosologie et définir sa présence. La désaturation ou encore l'instabilité de la fréquence cardiaque sont également des éléments importants. L'ensemble de ces critères permettent d'expliquer l'importance des complications associées à cette pathologie, qu'il s'agisse de pathologies cardiovasculaires ou encore de troubles métaboliques. De nouveaux outils, autres que l'IAH, permettent d'évaluer l'efficacité du traitement et notamment le pronostic cardiovasculaire.

L'IAH a été un critère utilisé de manière justifiée, afin de démontrer l'efficacité de la PPC¹. Durant de nombreuses d'années, des études non randomisées, des études observationnelles, ont montré que le syndrome d'apnée du sommeil exposait les patients à un risque plus important sur le plan cardiovasculaire, que ce soit en termes de morbidité ou de mortalité. Un syndrome d'apnée du sommeil sévère et non traité entraînait un risque cardiovasculaire extrêmement important².

Après 2015, des études randomisées, des études à plus large échantillon, ont malheureusement modifié le constat quant à l'efficacité de la PPC sur le risque cardiovasculaire¹. Trois grandes cohortes ont été analysées :

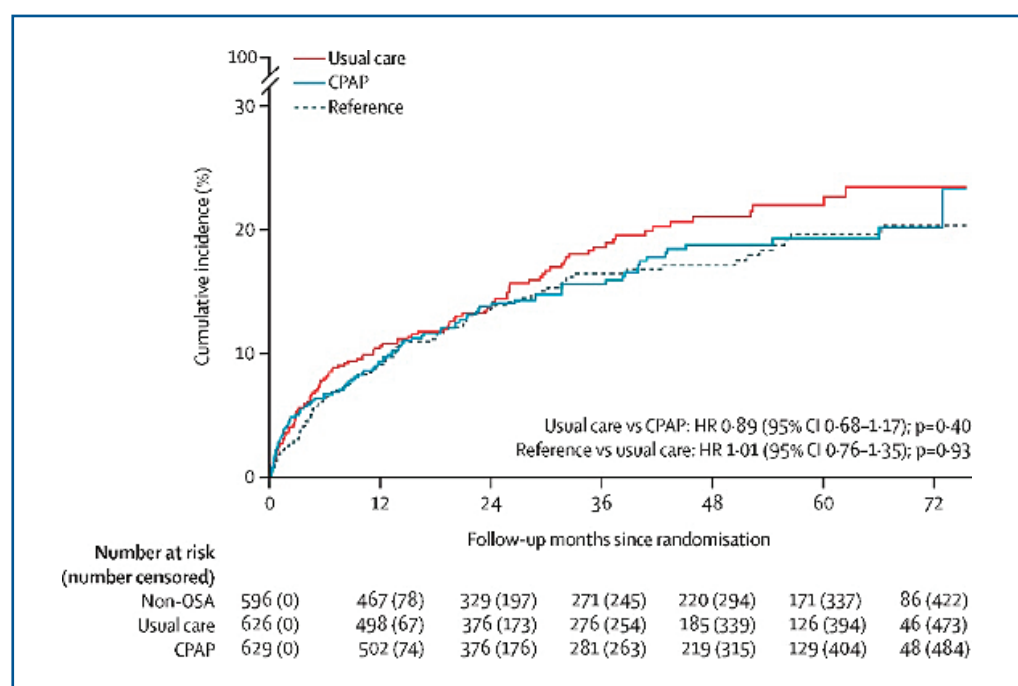
- L'étude RICCADSA³ : les patients coronariens, en phase aiguë, avec un syndrome d'apnée du sommeil ont été soit traités par PPC, soit non traités. Après quelques années d'évolution, il y a une absence d'amélioration du pronostic cardiovasculaire sur PPC.
- L'étude SAVE⁴ : les patients ayant déjà fait une pathologie cardiovasculaire antérieure, ont été traités par PPC ou simplement par thérapeutique usuelle : le risque cardiovasculaire était identique et le pronostic cardiovasculaire a été similaire dans les deux groupes après la durée de l'étude.
- L'étude ISAACC⁵ : reprenant un protocole très proche de celui de RICCADSA, mais associant un groupe témoin non apnéique chez des patients ayant présenté initialement un infarctus nécessitant une prise en charge thérapeutique. Après dix ans d'évolution, le pronostic cardiovasculaire est resté le même, il n'y a pas eu d'efficacité de la PPC.

Cependant, l'observance est un élément majeur dans l'efficacité du traitement. Les études citées présentaient un biais principal reposant sur une durée d'utilisation quotidienne de la PPC insuffisante.

De nouvelles analyses à partir d'études post hoc ont été effectuées afin d'approfondir les réflexions. Les études post hoc de la cohorte ISAACC ont mis en évidence un certain nombre de phénotypes, des caractéristiques indépendantes de l'IAH, afin de définir des éléments pouvant être associés à l'efficacité de la PPC.

Pour rappel, l'étude ISAACC était définie par trois bras : des patients apnéiques traités ou non par PPC, et un troisième groupe témoin. Ces patients ont été traités et suivis pendant dix ans. Il avait été montré qu'il n'y avait pas d'efficacité de la PPC⁶. L'équipe de Sanchez De La Torre a repris cette population en essayant d'identifier une catégorie de patients avec une réponse hétérogène au traitement⁶. En effet, au sein de la population étudiée, il y avait des patients qui ne présentaient pas d'amélioration, voire même la PPC avait un effet délétère pour certains, des patients avec au contraire un effet très positif de la PPC et enfin d'autres patients pour lesquels les résultats étaient neutres. Ils ont adapté à cette population une analyse automatique basée sur un procédé d'implémentation multiple, permettant ainsi de retrouver éventuellement des facteurs permettant d'être associés à une efficacité ou non de la PPC. Ils ont pu mettre en évidence un sous-groupe protégé pour lequel la PPC a été dite protectrice lorsque ces patients étaient traités simultanément par des diurétiques⁶.

A l'inverse, la PPC a été associée à une augmentation importante et significative du risque cardiovasculaire dans un autre groupe de patients, plus particulièrement lorsque les apnées étaient les plus longues, ou encore lorsqu'il existait une dyslipidémie⁶.

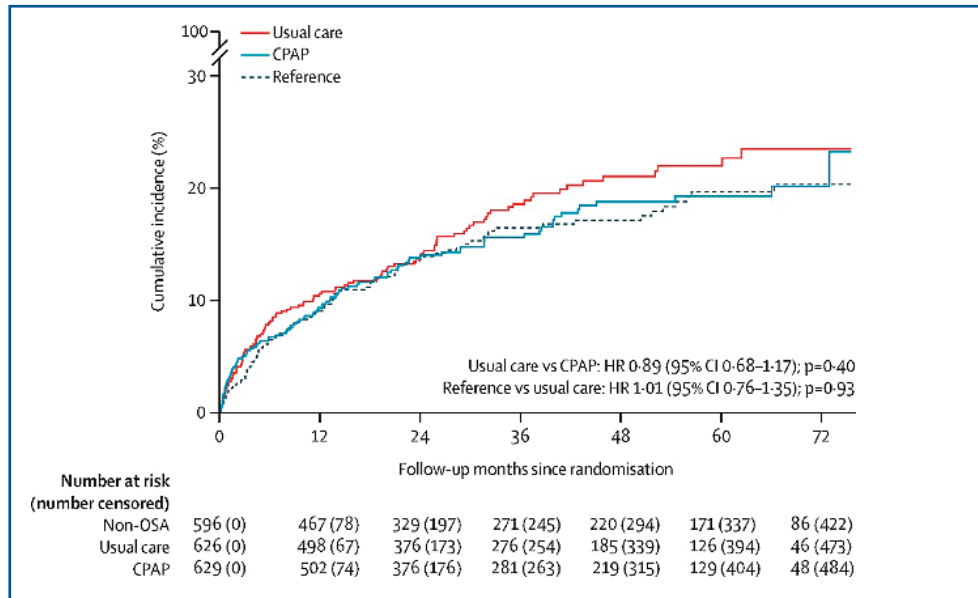


Les mêmes auteurs, à partir de l'étude ISAACC, se sont intéressés à des biomarqueurs protéiques associés habituellement soit à l'inflammation, soit à la dysfonction endothéliale. Ils ont pu montrer que chez les patients apnéiques ayant présenté une récurrence cardiovasculaire à distance de l'épisode initial, présentaient une surexpression d'une vingtaine de ces biomarqueurs, par rapport aux patients sans récurrence cardiovasculaire. Ce nouvel élément montre bien qu'il serait quasiment possible de définir un profil protéomique permettant de juger de l'efficacité de la PPC sur le risque cardiovasculaire⁷.

Les nouveaux outils utilisables en pratique pour une meilleure évaluation du pronostic cardiovasculaire.

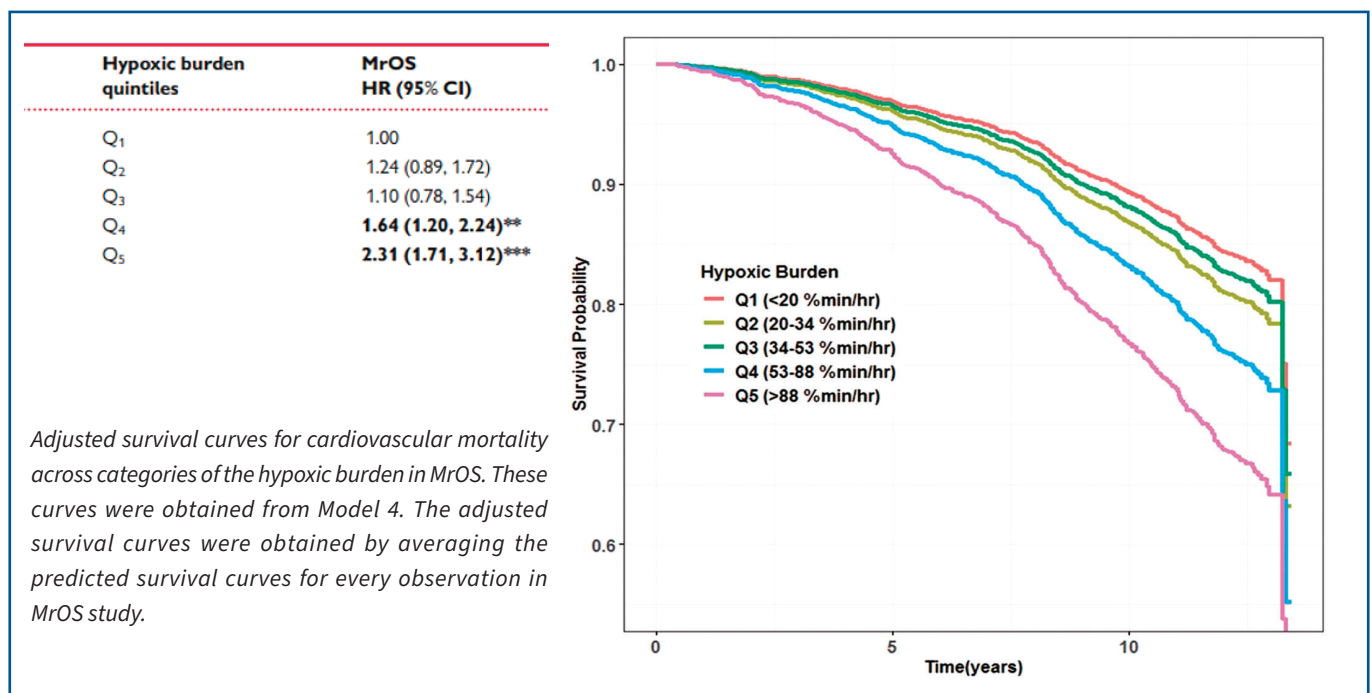
L'IAH a son rôle dans la définition initiale du syndrome d'apnée du sommeil, mais il est difficile aujourd'hui, avec les connaissances de tous les mécanismes physiopathologiques extrêmement complexes qu'il puisse à lui seul tout expliquer.

Si le risque cardiovasculaire est analysé en termes d'arrivée de troubles cardiovasculaires au cours de l'évolution de ces patients, que ce soit dans l'étude ISAACC (population de patients cardiovasculaires) ou la cohorte HYPNOLAUS (cohorte helvétique réalisée en population générale), par rapport à un seuil d'index d'apnée-hypopnée à 15, il apparaît que le pronostic cardiovasculaire était identique⁶.

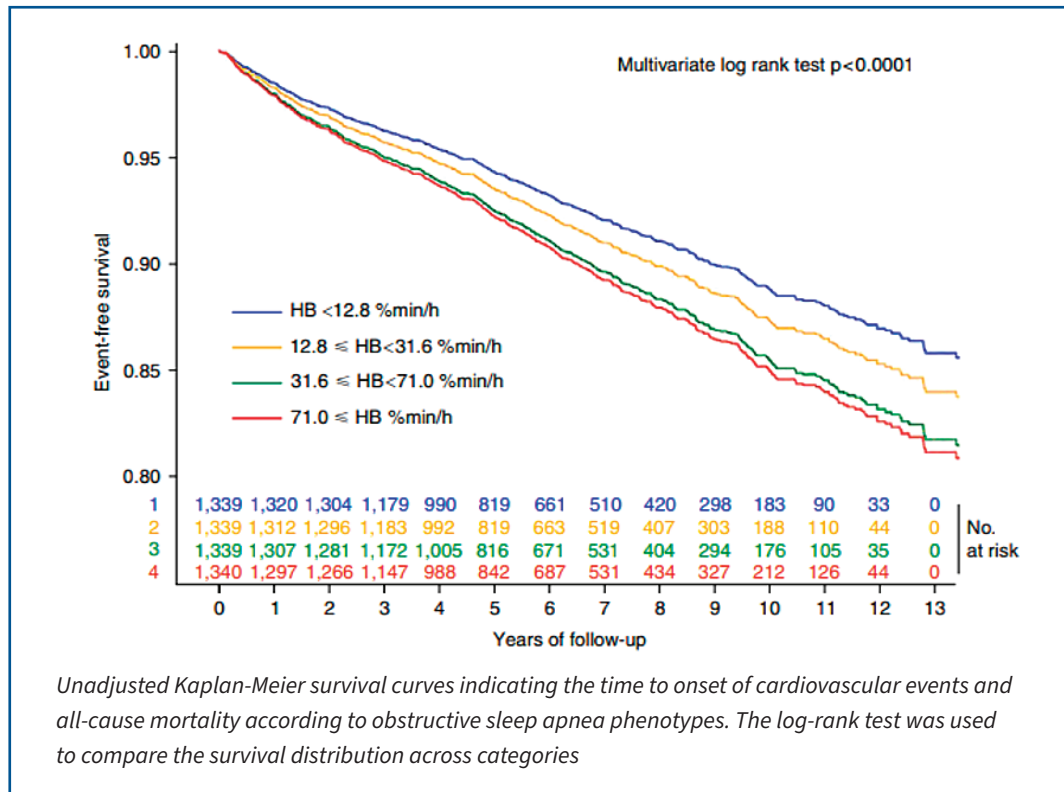


L'hypoxic burden, encore appelée charge hypoxique.

La charge hypoxique ne tient pas compte de la fréquence ni de l'intensité ponctuelle de la désaturation mais de la durée et de la profondeur de l'hypoxie. Elle est exprimée en pourcentage minute par heure de sommeil définissant pour un degré de charge hypoxique, un temps de désaturation ou une profondeur de désaturation variable. Cette charge hypoxique a été analysée dans la cohorte MR-OS (cohorte de patients d'hommes de plus de 65 ans, évaluée pendant dix ans sur le risque fracturaire)⁸. Les patients avaient tous bénéficié initialement d'un score calcique et une évaluation cardiovasculaire. Les résultats indiquent que les deux quartiles les plus sévères, avec des charges hypoxiques élevées, sont les patients qui présentent un pronostic cardiovasculaire le plus altéré.

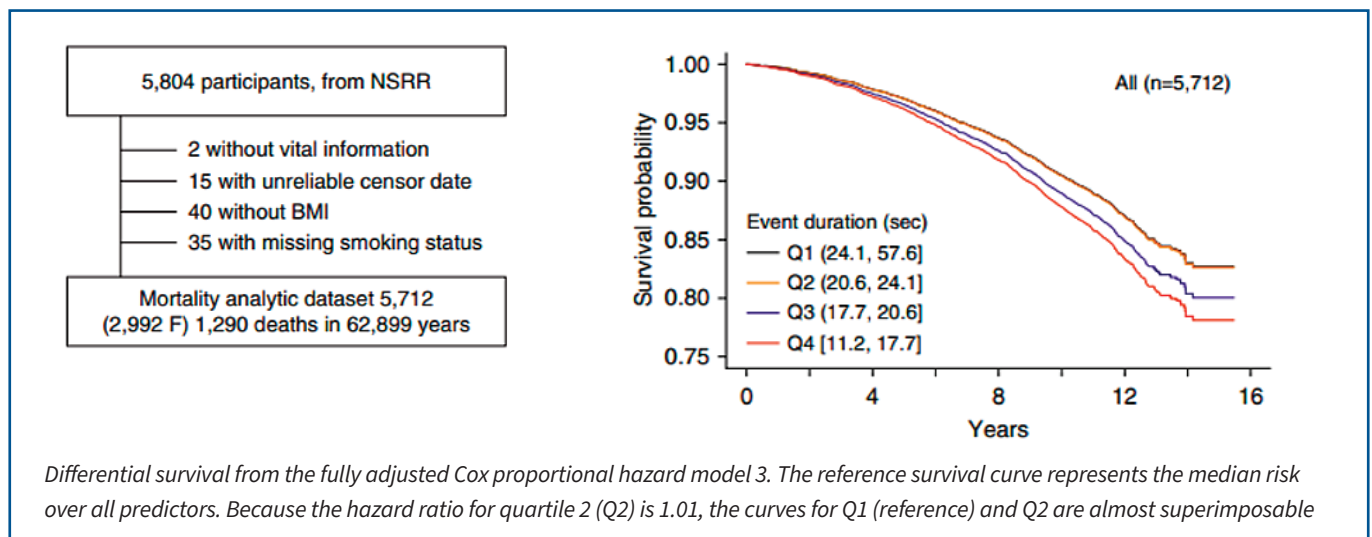


Ce résultat a été complété de manière plus récente par l'équipe de Trzepizur, en montrant dans la Cohorte des Pays de La Loire, des résultats identiques. Les scores de charges hypoxiques dans les deux quartiles les plus sévères s'accompagnaient d'un index de comorbidité et de mortalité cardiovasculaire plus altéré⁹.



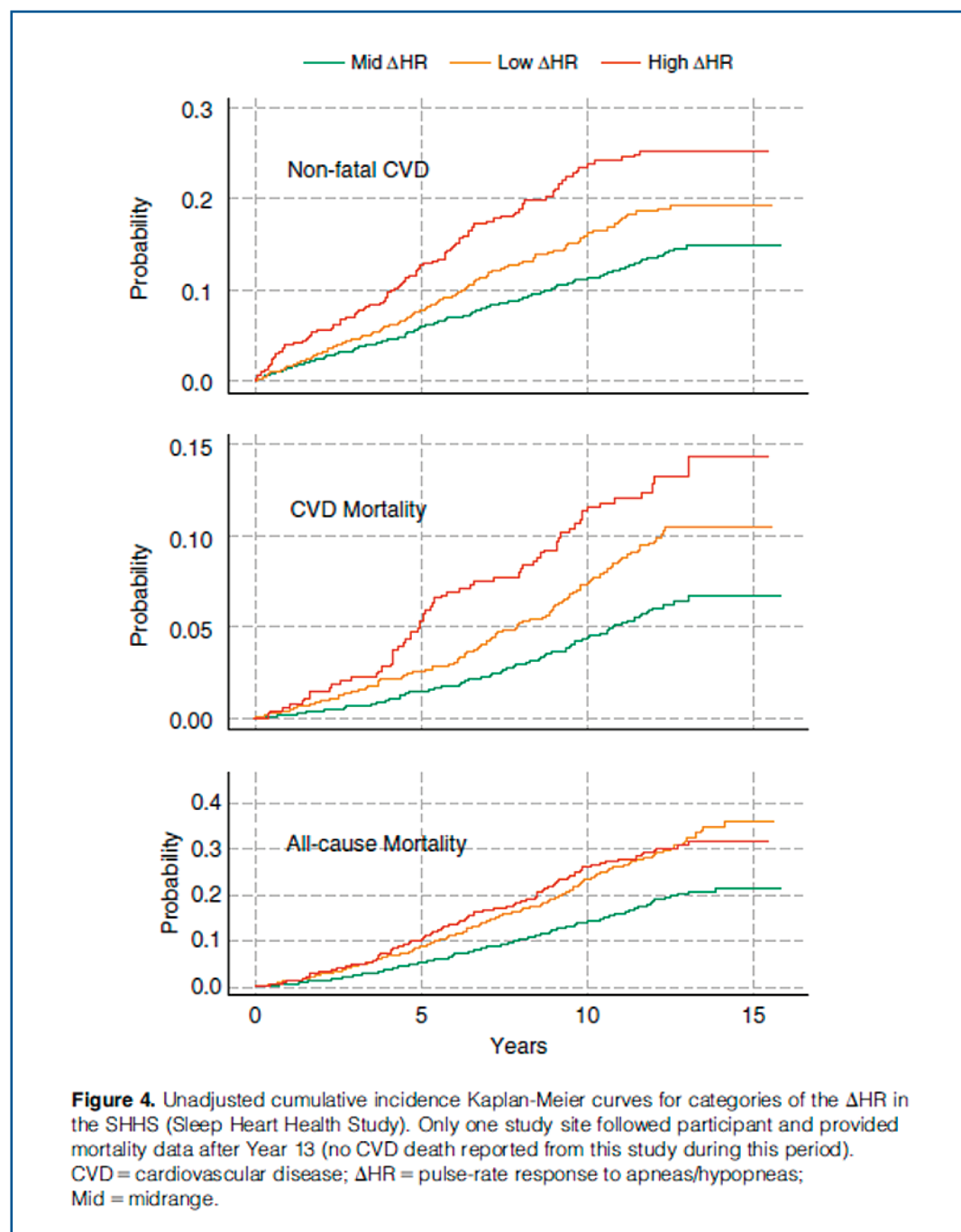
La durée des événements

L'analyse de la durée d'événements dans la cohorte de la Sleep Heart and Health Study, une cohorte historique de dix ans de suivi cardiovasculaire aux Etats-Unis, a pu montrer que les patients dont la durée des événements respiratoires était la plus faible s'accompagnaient d'une comorbidité cardiovasculaire la plus importante¹⁰. Cela fait probablement référence à un mécanisme : la répétition de ces événements relativement brefs s'accompagne d'une augmentation de la collapsibilité des voies aériennes supérieures par l'intermédiaire d'une instabilité respiratoire qui est elle-même à l'origine d'un pronostic ou de comorbidité cardiovasculaire plus importante.



La réponse cardiaque

L'équipe d'Azarbarzin, en 2021, s'est intéressée à la réponse en fréquence cardiaque à la suite des événements respiratoires nocturnes mis en évidence sur la polysomnographie initiale¹¹. Pour des durées d'apnée et des désaturation identiques, un groupe de patients présentait une augmentation de la fréquence cardiaque relativement modérée faisant suite à la pause respiratoire et un groupe de patients pour qui au contraire, il existait une réponse cardiaque beaucoup plus élevée.



A l'aide de la cohorte de patients MESA, pour lesquels a été évalué le pronostic cardiovasculaire infraclinique à partir de biomarqueurs cardiovasculaires, ils ont bien mis en évidence que chez les patients dont la réponse en fréquence cardiaque était la plus élevée à la suite des apnées, il existait une augmentation du nombre de ces biomarqueurs avec un risque cardiovasculaire accru.

Dans le cadre de la cohorte d'Asleep Heart and Health Study, ils ont bien pu mettre en évidence des patients répondant avec une fréquence élevée, et d'autres avec une fréquence faible. Et dans le cadre de cette étude, ils ont pu montrer que les patients avec une réponse élevée en fréquence cardiaque étaient ceux qui présentaient à terme un pronostic cardiovasculaire plus altéré.

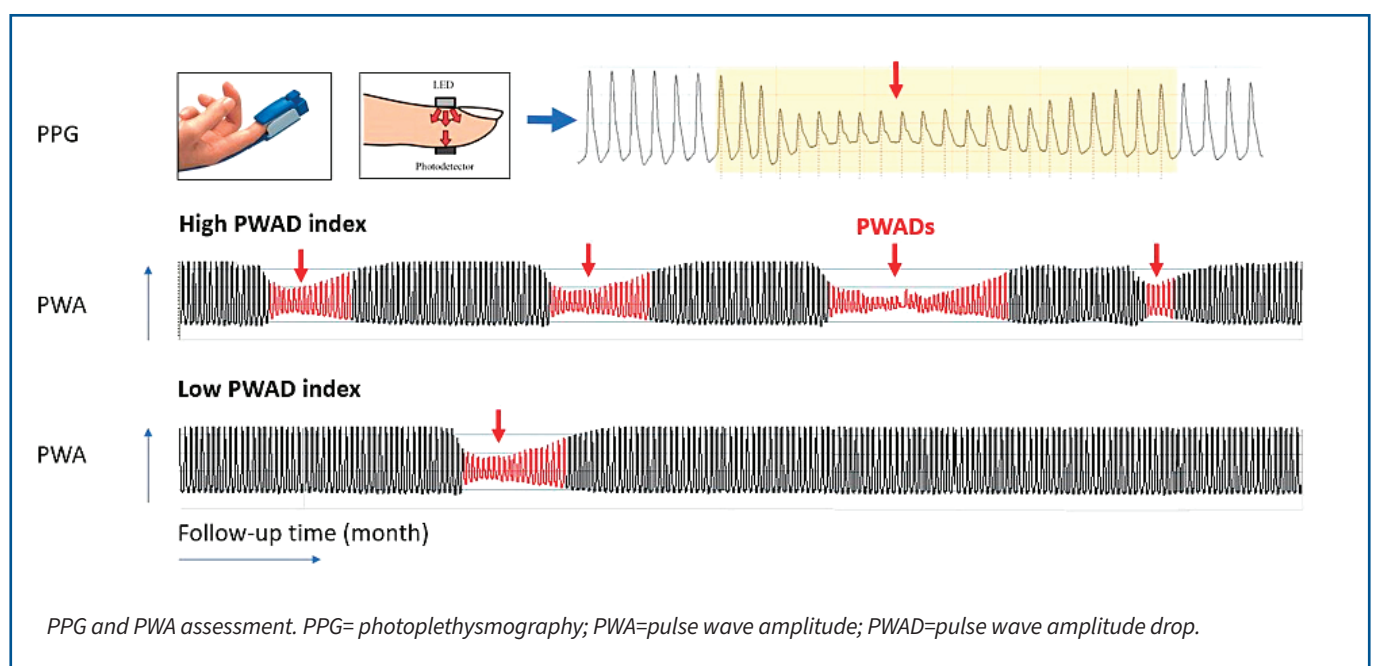
Les patients de l'étude RICCADSA ayant fait un infarctus, avec un syndrome d'apnée du sommeil et la mise en place d'une PPC ou d'un traitement ordinaire ont été étudiés. Les patients traités par PPC ne présentaient pas d'amélioration du risque cardiovasculaire. Ils ont retrouvé dans cette population exactement la même dissociation entre des patients avec une fréquence cardiaque élevée après l'apnée par rapport à des patients avec une réponse cardiaque plus faible. Ils ont pu bien mettre en évidence que les patients avec la réponse aux fréquences cardiaques la plus élevée étaient associés à un risque cardiovasculaire le plus important.

L'équipe d'Azarbarzin s'est intéressée au rôle et à l'influence de la PPC chez ces patients en fonction de cette réponse en fréquence cardiaque (data non publié). Ils ont pu voir que les patients avec une fréquence cardiaque faible ou modérée, n'avaient pas de modification du risque cardiovasculaire. En revanche, pour les patients dont la réponse aux fréquences cardiaques dépassait 10 par minute, la mise en place de la PPC s'accompagnait d'une réduction significative du risque cardiovasculaire. Selon le profil de fréquence cardiaque, ce résultat primordial met en évidence un risque accru ou de la possibilité chez ces patients d'apporter une réponse favorable sous l'effet de la PPC.

Le PWAD (amplitude de l'onde de pouls)

Le PWAD est mesuré par l'intermédiaire d'un photopléthysmographie. L'analyse par le capteur d'oxymétrie au niveau du doigt, va refléter les variations de flux sanguins au niveau du doigt en mettant en évidence des successions de vasoconstrictions et de vasodilatations orchestrées par le système sympathique. Il a été montré ainsi qu'il existait des successions d'atténuation de la fréquence de l'oscillation pouvant être directement en rapport avec la présence de ces troubles respiratoires nocturnes. Il a été mis en évidence que cette réduction de la différence entre la vasoconstriction et la vasodilatation pouvait être particulièrement importante chez les patients qui développaient une hypertension, chez les patients qui développaient un diabète ou qui avaient déjà présenté des événements cardiovasculaires¹².

L'équipe de Solhelac et al. a étudié dans des cohortes historiques si l'atténuation de l'onde de pouls pouvait être liée à une tolérance générée par la répétition des événements respiratoires nocturnes¹³. La cohorte Hypnolaus a permis de montrer qu'un faible index de PWAD associé aux patients apnéiques permettait de retrouver une aggravation majeure et significative du risque cardiovasculaire. Cela a été également démontré chez les patients de la Cohorte des Pays de la Loire et de la cohorte ISAACC



POUR CONCLURE

L'index d'apnée-hypopnée est aujourd'hui bien loin d'être l'unique critère d'évaluation et de nouveaux outils tels que la charge hypoxique, la durée des événements, la réponse aux fréquences cardiaques ou la PWAD permettent, indépendamment de l'index d'apnée-hypopnée, d'avoir une vraie évaluation de la mortalité cardiovasculaire de ces patients et de l'intérêt qui persiste dans le traitement par PPC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Drager L, McEvoy F, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S – Sleep Apnea and Cardiovascular Disease : Lesson from recent trials and need for team science - *Circulation* 2017 Nov 7; 136(29): 1840-1850
2. Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agusti A - Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study – *Lancet*. 2005 Mar;365(9464):1046-53
3. RICCADSA : Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:613–620.
4. SAVE : McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375:919–931.
5. ISAACC : Esquinas C, Sánchez-de-la Torre M, Aldomá A, Florés M, Martínez M, Barceló A, Barbé F Spanish Sleep Network. Rationale and methodology of the impact of continuous positive airway pressure on patients with ACS and nonsleepy OSA: the ISAACC Trial. *Clin Cardiol*. 2013;36:495–501
6. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla et al.- Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial - *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):359-367.
7. Zapater A, Benítez ID, Torres G, Sánchez-de-la-Torre A, Aldoma A et al., Proteomic Signature of Cardiovascular Risk in Patients with Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: A Post-Hoc Analysis from the ISAACC Study. *ATS Journal Meeting Abstract A2561*
8. Azarbarzin A, Sands S, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L et al. - The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study - *Eur Heart J*. 2019 Apr 7;40(14):1149-1157.
9. Trzepizur W, Blanchard M, Ganem T, Balusson F, Feuilloy M, Girault JM, Meslier N, Oger E, Paris A, Pigeanne T, Racineux JL, Sabila, Gervès-Pinquié C, Gagnadoux F. Sleep Apnea-Specific Hypoxic Burden, Symptom Subtypes, and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality - *Am J Respir Crit Care Med* . 2022 Jan 1;205(1):108-117.
10. Butler MP, Emch JT, Rueschman M, Sands SA, Shea SA, Wellman A, Redline S - Apnea-Hypopnea Event Duration Predicts Mortality in Men and Women in the Sleep Heart Health Study - *Am J Respir Crit Care Med* . 2019 Apr 1;199(7):903-912.
11. Azarbarzin A, Sands SA, Younes M, Taranto-Montemurro L, Sofer T et al. - The Sleep Apnea-Specific Pulse-Rate Response Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality - *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jun 15;203(12):1546-1555.
12. Hirotsu C, Betta M, Bernardi G, Marques-Vidal P, Vollenweider P et al. - Pulse wave amplitude drops during sleep: clinical significance and characteristics in a general population sample - *Sleep*. 2020 Jul 13;43(7):zsz322.
13. Soleilhac, S_ánchez-de-la-Torre, Blanchard, et al.: Pulse Wave Amplitude Drops Index: A Biomarker of Cardiovascular Risk in Obstructive Sleep Apnea - *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jun 15;207(12):1620-1632

“ Acteur de référence, Antadir est une fédération neutre et indépendante : son éthique est un gage de confiance pour les professionnels de santé comme pour les patients. ”



Fédération antadir

Maison de la Pneumologie • 68 boulevard Saint-Michel • 75006 Paris

Téléphone

+33 (0)1 56 81 40 60

Fax

+33 (0)1 56 81 40 61

antadir@antadir.com

Retrouvez toutes nos publications sur notre site :

www.antadir.com

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Pr Boris Melloni

COMITÉ DE RÉDACTION

Jacqueline Delrieu

RÉALISATION

Antadir

CRÉATION

Agence Huitième Jour

RÉALISATION GRAPHIQUE

Laurent Desmeure

Ce document est la propriété intellectuelle d'Antadir qui en est l'auteur : toute reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement préalable de l'auteur ou de ses ayants droits ou ayants cause est illicite.

(Article L122-4 du code de la propriété intellectuelle).