



**HAL**  
open science

## Adaptive servo-ventilation: How does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions

P. Priou, M.-P. D'ortho, T. Damy, J.-M. Davy, F. Gagnadoux, T. Gentina, J.-C. Meurice, J.-L. Pepin, R. Tamsier, C. Philippe

### ► To cite this version:

P. Priou, M.-P. D'ortho, T. Damy, J.-M. Davy, F. Gagnadoux, et al.. Adaptive servo-ventilation: How does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2015, 32 (10), pp.1072 - 1081. 10.1016/j.rmr.2015.09.007 . hal-01763153

**HAL Id: hal-01763153**

<https://hal.umontpellier.fr/hal-01763153v1>

Submitted on 31 May 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



POSITION PAPER – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

## Adaptive servo-ventilation: How does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions<sup>☆</sup>



*La ventilation auto-asservie : quelle place dans le traitement du syndrome d'apnées du sommeil central ? Avis d'experts* <sup>◇</sup>

P. Priou<sup>a</sup>, M.-P. d'Ortho<sup>b</sup>, T. Damy<sup>c</sup>, J.-M. Davy<sup>d</sup>,  
F. Gagnadoux<sup>a</sup>, T. Gentina<sup>e</sup>, J.-C. Meurice<sup>f,\*</sup>,  
J.-L. Pepin<sup>g</sup>, R. Tamisier<sup>g</sup>, C. Philippe<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Inserm 1063, département de pneumologie, CHU d'Angers, université d'Angers, 49000 Angers, France

<sup>b</sup> Service de physiologie – explorations fonctionnelles, DHU FIRE, hôpital Bichat, GHUPNVS, AP–HP, université Denis-Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France

<sup>c</sup> Inserm U955, équipe 8, service de cardiologie, hôpital Henri-Mondor, 94000 Créteil, France

<sup>d</sup> U1046 Inserm – UMR9214 CNRS – PhyMedExp, département de cardiologie et maladies vasculaires, CHU de Montpellier, université de Montpellier, 34000 Montpellier, France

<sup>e</sup> Service de pneumologie, centre La Louvière, 69, rue de la Louvière, 59000 Lille, France

<sup>f</sup> Service de pneumologie, CHU de Poitiers, université de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France

<sup>g</sup> Inserm U1042, pôle thorax et vaisseaux, secteur physiologie sommeil et exercice, laboratoire EFCR, CHU de Grenoble, université Grenoble Alpes, HP2, 38000 Grenoble, France

<sup>h</sup> Service de pathologies du sommeil, département R3S, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière–Charles-Foix, AP–HP, 75013 Paris, France

Received 24 August 2015; accepted 1st September 2015

Available online 21 November 2015

<sup>☆</sup> This text is published both in *Revue des Maladies Respiratoires*, the journal of the Société de Pneumologie de Langue Française, and in *Médecine du Sommeil*, partner with the Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil. Please cite this paper with the following reference: Priou P, d'Ortho MP, Damy T, Davy JM, Gagnadoux F, Gentina T, Meurice JC, Pepin JL, Tamisier R, Philippe C. Adaptive servo-ventilation: how does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions. *Rev Mal Respir* 2015;32. doi:10.1016/j.rmr.2015.09.007.

<sup>◇</sup> Ce texte est publié simultanément dans la *Revue des Maladies Respiratoires*, revue de la Société de pneumologie de langue française, et dans la revue *Médecine du Sommeil*, organe d'expression de la Société française de recherche et médecine du sommeil. Pour citer cet article, merci d'utiliser la référence suivante : Priou P, d'Ortho MP, Damy T, Davy JM, Gagnadoux F, Gentina T, Meurice JC, Pepin JL, Tamisier R, Philippe C. Adaptive servo-ventilation: how does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions. *Rev Mal Respir* 2015;32. doi:10.1016/j.rmr.2015.09.007.

\* Corresponding author.

E-mail address: Jean-Claude.Meurice@chu-poitiers.fr (J.-C. Meurice).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.09.007>

0761-8425/© 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**KEYWORDS**

Central sleep apnoea syndrome;  
Heart failure;  
Adaptive servo-ventilation

**Summary** The preliminary results of the SERVE-HF study have led to the release of safety information with subsequent contraindication to the use of adaptive servo-ventilation (ASV) for the treatment of central sleep apnoeas in patients with chronic symptomatic systolic heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 45\%$ . The aim of this article is to review these results, and to provide more detailed arguments based on data from the literature advocating the continued use of ASV in different indications, including heart failure with preserved LVEF, complex sleep apnoea syndrome, opioid-induced central sleep apnea syndrome, idiopathic central SAS, and central SAS due to a stroke. Based on these findings, we propose to set up registers dedicated to patients in whom ASV has been stopped and in the context of the next setting up of ASV in these specific indications to ensure patient safety and allow reasoned decisions on the use of ASV.

© 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**MOTS CLÉS**

Syndrome des apnées du sommeil central ;  
Insuffisance cardiaque ;  
Ventilation auto-asservie

**Résumé** Les résultats préliminaires de l'étude SERVE-HF ont donné lieu à la diffusion d'une information de sécurité conduisant à la contre-indication de l'utilisation d'une ventilation auto-asservie (VAA) pour le traitement des apnées centrales chez les patients avec insuffisance cardiaque systolique symptomatique chronique avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)  $\leq 45\%$ . L'objectif de cet article est de faire le point sur ces résultats, et d'apporter une argumentation reposant sur les données de la littérature en faveur de la poursuite de l'utilisation de cette ventilation dans des indications différentes telles que : insuffisance cardiaque à FEVG conservée, syndrome des apnées du sommeil (SAS) complexe, SAS central induit par les opiacés, SAS central idiopathique, SAS central conséquence d'un accident vasculaire cérébral. Ces différents éléments nous conduisent à proposer la mise en place de registres dédiés aux patients désappareillés de leur VAA d'une part, et d'autre part dans le cadre des prochaines mises en place de ce type de ventilation dans ces indications spécifiques afin d'assurer la sécurité des patients et permettre des décisions argumentées concernant l'utilisation de la VAA.

© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**English version****Abbreviations**

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ASV	adaptive servo-ventilation
HF	heart failure
LVEF	left ventricular ejection fraction
CPAP	continuous positive airway pressure
SAS	sleep apnoea syndrome
ANSM	National Agency for the Safety of Medicines and Health Products
SFRMS	French Society of Research and Sleep Medicine
SPLF	French Speaking Respiratory Society
FFP	French Federation of Pneumology
CNEDiMETS	National Commission for the evaluation of medical devices and health technologies
LRPS	list of reimbursable products and services

**Introduction**

Adaptive servo-ventilation (ASV) is a ventilation method which allows a variable inspiratory support, superimposed on a fixed or automatic expiratory pressure. This inspiratory support varies cycle by cycle depending on the ventilation measured in the patient, in order to reduce chronic hyperventilation. It has originally been designed to correct periodic breathing in patients with stable congestive heart failure (HF) receiving an optimal medical treatment [1].

Apart from HF with impaired left ventricular ejection fraction (LVEF), periodic breathing and central apnoeas and hypopnoeas with normocapnia or hypocapnia are observed in a wide range of clinical situations, including HF with preserved LVEF, stroke sequelae, the use of opioids and the introduction of a treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) [2]. Central sleep apnoeas may also be found in association with obstructive apnoeas in variable proportions ('coexisting sleep apnoeas'). In almost 15 years, ASV indications have logically been extended to these other aetiologies. However, the body of evidences regarding the benefit of ASV in these various clinical situations in terms of morbidity and mortality remains largely

insufficient. In practice, ASV is now part of our therapeutic arsenal whereas CPAP, even under optimal conditions of use (minimum effective fixed airway pressure, leakage management, management of adverse events causing sleep fragmentation, sufficient time interval of at least 3 months), has failed (persistent clinical symptoms, high residual apnoeas/hypopnoeas index [AHI]).

Three ASV devices are currently available in France: Autoset CS<sup>®</sup> range (Resmed, San Diego, CA), BiPAP autoSV Advanced<sup>®</sup> (Philips Respironics, Murrysville, PA), and SOMNOvent CR and Prisma CR<sup>®</sup> (Weinmann, Hamburg, Germany) with algorithmic differences whose impact on apnoea decrease has not been clearly assessed.

## Adaptive servo-ventilation and heart failure with decreased left ventricular ejection fraction: impact of the results of the SERVE-HF study

### Background

Despite the evolution of the treatment of HF (therapeutic, resynchronisation), the prevalence of central sleep apnoea syndrome (SAS) remains high, 20–30% of HF patients being affected, and its presence is an independent factor of poor prognosis [3]. In case of persistent central SAS despite optimal HF management, it has been shown that ASV allowed improving AHI, sleep fragmentation, quality of life and LVEF [4]. However, either the studies were monocentric and observational [5,6] or the number of patients included in the studies was limited and the long-term follow-up was too short (not longer than 6 months). This has justified the initiation of large international, multicentric, controlled, randomised, prospective studies: the SERVE-HF study ([http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00733343?term=serve&rank=1&show\\_desc=Y&show\\_locs=Y](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00733343?term=serve&rank=1&show_desc=Y&show_locs=Y)) and the ADVENT-HF study (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128816?term=advent+hf&rank=1>).

### Preliminary results of the SERVE-HF study

Regarding preliminary results of the SERVE-HF study, ResMed<sup>®</sup> has published a safety information on May 13, 2015: “Increased risk of cardiovascular death in symptomatic chronic HF patients with impaired LVEF, treated with ASV”. This information has been communicated by the ANSM [7]. More precisely, the inclusion criteria of this study were: NYHA III-IV or II stable chronic HF with hospitalisation within the last 24 months for HF worsening, LVEF  $\leq$  45%, more than 4 weeks of optimal medical treatment according to the European Society of Cardiology recommendations, AHI  $>$  15/h with  $\geq$  50% of central events and central AHI  $\geq$  10/h [8]. At the end of the study, 1,325 patients were included. The primary endpoint was the time to onset of an event among the following events (composite endpoint): all-cause mortality, heart transplant, implantation of a ventricular assist device, appropriate shock if the patient has an internal cardiac defibrillator, unplanned hospitalisation in case of HF worsening, or unexpected prolongation of a planned hospitalisation; an independent adjudication committee reviewed all cases for final adjudication.

No significant difference has been shown between the ASV-treated group and the control group (ASV-free) on the primary endpoint, despite AHI normalisation on ASV.

However, a safety warning was issued because 10% of patients of the ASV group died of cardiovascular event compared to 7.5% in the control group, corresponding to an increase in relative risk of cardiovascular mortality of 33.5%. Most of the over-mortality would be due to deaths occurring outside the hospital without prior worsening background (sudden deaths). This risk is constant over time and is independent of the clinical benefit which may be perceived by the patient. The risk of cardiovascular mortality seems to increase with the severity of LVEF impairment. As a result, a proper correction of sleep disordered breathing with AHI normalisation on ASV in patients satisfied with their treatment should not be considered reassuring.

Further analyses are ongoing to further identify homogeneous groups of patients (impact of the LVEF, presence or absence of a defibrillator, influence of the observance, initial AHI?) predisposed to this increased mortality and to make pathophysiological assumptions. Among the discussed assumptions, there are the deleterious hemodynamic effects of changes in intrathoracic pressure induced by the positive airway pressure, the potential protective effect of the presence of central SAS [9–11], and the proarrhythmic effects of sympathetic hyperactivity.

The recent publication of the SERVE-HF results in the *New England Journal of Medicine* [12] demonstrates that the signal for the primary endpoint was stronger in patients with a higher proportion of Cheyne-Stokes respiration, and the signal for cardiovascular death was stronger in patients with very low LVEF than in those with high LVEF.

### Position and recommendations of the medical community

In the USA, the safety warning has been communicated by the AASM on 15/05/2015.

In France, this warning has been disclosed on May 19 as a joint statement of the SFRMS and the SPLF Sleep Group [13]. The FFP position has also been the subject of a statement available on their website. It has been commented by the companies Philips on 15/05/2015 [14] and Weinmann [15] on 22/05/2015. All agree to state that, following the precautionary principle, although the device algorithms are different, it is now contraindicated to implement ASV in patients with chronic symptomatic systolic HF (NYHA II-IV) with LVEF  $\leq$  45% and mainly central AHI ( $\geq$  50% of central events). The patients already managed with ASV in this indication should be contacted and the treatment with ASV should be discontinued.

However, these results cannot be extrapolated to other patient groups than those specifically defined by the inclusion criteria of the SERVE-HF study.

### HAS position on ASV management

The French National Authority for Health (HAS) has published its assessment report of ASV medical devices and associated services for the management of central SAS and Cheyne-Stokes respiration, validated by the CNEDiMTS, on June 2, 2015 [16]. Following the preliminary results of the SERVE-HF study, it has adopted a backward position concerning all HF

patients with impaired LVEF in whom ASV is now contraindicated, but also all the other indications of ASV not concerned by the SERVE-HF study. To justify its position, the HAS relies on the absence of sufficient data or contradictory results in the literature in non-HF or HF patients with preserved LVEF. Thus: "Based on the available data, ASV devices should be specifically monitored. Under these conditions, the CNED-iMTS considers the inscription of these devices exclusively by brand name. The Commission will decide on the benefit of ASV based on the body of evidence which may be developed by the manufacturers in their possible registration applications to the LRPS".

## Consequences on the management of patients with central SAS

### What about the therapeutic management of patients meeting the inclusion criteria of the SERVE-HF study?

#### *How to discontinue ASV?*

In an editorial published on June 17, 2015, Ayas et al. [17] have pointed out the risk of HF worsening with sudden discontinuation of ASV, since ASV decreases the left ventricular pre- and postload. They recommend being vigilant regarding the hemodynamic status of these patients by ensuring an optimal contemporary medical management of HF. Furthermore, it is important to monitor the respiratory disorder during sleep in order to propose a possible alternative.

#### *What is the alternative to be offered?*

Among the other treatments, CPAP ventilation has been the most documented. The first encouraging results published by Sin in 2000, have led to the conduct of a multicentric randomised study (CPAP/control): the CANPAP study [18], in which 258 patients were included and followed for 2 years on average. However, this study has demonstrated an initial over-mortality on CPAP, leading to the premature termination of the study. The *post hoc* analysis published by Artz in 2007 [19] has suggested that patients responding to CPAP (residual AHI < 15/h) had a prolonged survival. Nevertheless, as this study has included fewer patients and the follow-up was shorter than in the SERVE-HF study, a potential deleterious effect of CPAP cannot be totally excluded. This treatment has been considered a reasonable alternative by the AASM but without evidence of long-term efficacy. In addition, automatic CPAP should not be used in this clinical situation.

Oxygen therapy has also been proposed at mean flow rates of 3 L/min. The studies have included a limited number of patients and the maximum follow-up duration was of 3–12 months. In a meta-analysis of 3 randomized studies, the effects recorded are of +5% on the ejection fraction (95% CI 0.3 to 9.8), and -15/h (95% CI -7 to -23) on the AHI [20]. In addition, a simple oxymetric control on oxygen therapy is not enough. Indeed, oxygen therapy may be normalised while the central respiratory events persist. This treatment has been considered a reasonable alternative by the AASM but without evidence of long-term efficacy. In addition, remember the limitations of meta-analyses, shown by the results of the SERVE-HF study, whereas the meta-analysis of ASV has also shown favourable results [20].

Theophylline, a phosphodiesterase inhibitor, increases respiratory drive in patients with already an increased drive, and its adverse events do not allow its use in HF patients.

Acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor leading to metabolic acidosis, modifies the ventilatory response to CO<sub>2</sub> and increases the apnoeic threshold. It is not a realistic indication in clinical routine.

The addition of a dead space allows increasing PaCO<sub>2</sub>. The addition of 100–150 mL would allow increasing by 1–2 mmHg end-tidal PCO<sub>2</sub>, allowing PaCO<sub>2</sub> to distance itself from the apnoeic threshold. It is not a realistic indication in clinical routine. Moreover, these studies, either of acetazolamide or the addition of a dead space, have only included a very small number of patients and the follow-up was very short [20].

The addition of CO<sub>2</sub> and transvenous phrenic stimulation remain experimental to date.

None of the treatments listed above has demonstrated a clinical benefit in terms of morbidity and mortality in HF patients. Above all, their long-term safety cannot be guaranteed on the basis of available data. It is therefore difficult in these conditions to recommend a unicist attitude, apart from the importance of an optimal medical/instrumental treatment of HF.

### What about the non-reimbursement of adaptive servo-ventilation used by patients off SERVE-HF indication?

In France, an estimated number of 30,000 patients are currently treated with ASV in another indication than HF with impaired LVEF and are likely to be no longer supported by the social security system. What is the evidence of the benefit of ASV in these other indications?

#### *Heart failure with preserved LVEF*

The prevalence of central SAS in HF patients with preserved LVEF is high (29.5%) and increases with the severity of the diastolic dysfunction [21]. Only two articles deal with the efficacy of ASV to reduce central AHI in these patients. Only one, which has included 36 patients followed over 18 months, is randomized. ASV has allowed improving the NYHA class, systolic BP, BNP level, associated with a significantly higher event-free survival rate in the arm treated with ASV [22].

#### *"Complex" SAS*

Complex SAS is an obstructive SAS on diagnostic examination, and whose central persistent AHI or *de novo* AHI on CPAP remains high (central apnea index [CAI] ≥ 5/h or AHI ≥ 15/h). The prevalence of this syndrome varies between 5–15% depending on the studies. The incriminated factors probably combine the induction of central sleep apnoeas by sleep arousals, induction of inhibitory reflexes of the upper airways by excessive pressure, an increased ventilatory response to CO<sub>2</sub>. This high index on CPAP may disappear over time: prevalence of 1.5% at 3 months according to Javaheri et al. [23]. In case of persistent clinical symptoms and high central AHI confirmed by a poly(somno)graphic examination while treatment with CPAP is optimized, ASV was effective on the correction of nocturnal respiratory events. Recently, the intent-to-treat analysis of a multicentric, randomised, single-blind study conducted in 66 patients



followed for 3 months has shown that the AHI was < 10/h in 90% of patients on ASV versus 65% on CPAP. However, neither the improvement of drowsiness nor the quality of life or observance were significantly different between the two groups [24].

### **Opioid-induced central SAS**

Patients receiving high doses of opioids (morphine, fentanyl or methadone) frequently develop nocturnal respiratory disorders, including ataxic breathing, obstructive or central apnoeas, complex SAS, periodic breathing, hypoventilation. In this population, the prevalence of central SAS is estimated at 30%. Walker et al. have demonstrated a dose-dependent relationship between the daily doses of morphine and the prevalence of respiratory disorders, in particular with the central apnoea index [25]. Although these patients are hypoventilated through inhibition of the respiratory centres, and a noninvasive ventilation is more suitable, adding ASV was effective to decrease AHI, sleep fragmentation and to reduce nocturnal desaturations [26,27]. These studies are however based on a limited number of patients, always less than 30 individuals.

### **Idiopathic central SAS**

Idiopathic central SAS remains a diagnosis of exclusion. Several treatments have been the subject of low evidence-based publications: addition of a dead space, CO<sub>2</sub>, hypnotics and ASV. What is its prevalence, is there a real benefit to treat them in the absence of obvious symptoms? The available data do not provide answers to these questions.

### **Central SAS due to a stroke**

As central apnoeas or periodic breathing are particularly common in the acute phase of stroke, in particular in elderly subjects and in more extended stroke, central SAS will be defined by the persistence of central respiratory abnormalities at least 3 months after its occurrence. Its prevalence has been estimated at 10% in a retrospective study of 154 patients [28]. Among the 15 patients with central SAS, the authors have shown that ASV, as compared with CPAP, very significantly improved the respiratory events by decreasing the AHI from 54.4/h to 4.7/h, and enhanced alertness by decreasing the Epworth scale score from 8.6 to 5.9/24.

Clinical cases with other aetiologies such as Arnold Chiari malformation have been published. There is no data on the treatment and efficacy of ASV in other aetiologies such as Parkinson's disease, kidney failure. . .

## **Summary of proposals**

### **Regarding patients meeting the inclusion criteria of the SERVE-HF study**

We are obliged to reconvene patients treated with ASV until now and remove their equipment, sometimes with difficulties as a subjective benefit is perceived by some patients, but mostly with frustration due to the lack of recognised therapeutic alternative. It is of primary importance to set up a register of equipment removal in these patients. This register will allow the collection of a maximum of information at the time and after ASV discontinuation (quality of life questionnaires, cardiovascular clinical data, reassessment of the LVEF not older than 6 months, biological data

such as NTProBNP, or the results of a new poly(somno)graphy without ventilation for patients whose initial test is old).

### **Regarding patients treated with adaptive servo-ventilation off SERVE-HF indication**

The ideal would be to implement randomized prospective studies on large samples to assess the benefits of ASV in each of its indications. However, such studies will be long to implement and their findings will only be available in several years. It is therefore essential to set up now the most comprehensive possible register of patients treated with ASV in the various aetiologies of central SAS, in order to prospectively study ASV indications, the number of patients per aetiology, implementation modalities (CPAP failure, first-line prescription. . .), therapeutic benefit (correction of abnormal respiratory events, daytime alertness, quality of life) and tolerance of ASV (compliance, pressure tolerance). . .

These registers should enable us to ensure patient safety and to make more reasoned decisions concerning reimbursement and randomized trial feasibility/relevance.

## **Disclosure of interest**

Pascaline Priou declares that she has no competing interest.

During the two previous years, Marie Pia d'Ortho has received consulting fees from IP Santé and ResMed, lecture fees from ResMed, Vitalaire, Orkyn and IP Santé, conference traveling grants from UCB, Orkyn, ADEP Assistance and Vitalaire. M.P.O. has also received research funds from ResMed, Philips Respironics, Fisher and Paykel and from a *Programme hospitalier de recherche clinique* (PHRC).

Thibaud Damy has received consulting fees, lecture fees and a research grant from ResMed.

During the two previous years, Jean-Marc Davy has received consulting fees from Medtronic, ResMed, Novartis, Daiichi Sankyo and Bayer. He has received lecture fees from Resmed, Boston Scientific, Bayer, Boehringer, BMS-Pfizer, Daiichi Sankyo, MSD and SANOFI. He has received conference traveling grants from Sorin, Medtronic, Boston Scientific, Novartis, Bayer and Daiichi Sankyo. J.-M.D. has also received research funds from ResMed, Philips Respironics, Sorin, Medtronic, Boston Scientific, Novartis, Bayer and Daiichi Sankyo.

During the five previous years, Frédéric Gagnadoux has received fees and grants from ResMed and Philips Respironics.

Thibaut Gentina has received conference traveling grants from Orkyn, SOS Oxygène and Elia Medical. He has received consulting fees and expertise fees from ResMed, Philips Respironics and Weinmann. He is or has been investigator for clinical research programs from Philips Respironics, ResMed and Orkyn. T.G. has received honorarium for conferences from ResMed, Vitalaire, Philips Respironics and Orkyn.

During the five previous years, Jean-Claude Meurice has received traveling grants for participating to scientific congresses, lecture and consulting fees from ResMed, Philips Respironics, Orkyn and Novartis.

During the two previous years, Jean-Louis Pépin has received consulting fees from Vivatech, lecture fees from

ResMed, Perimetre, Philips Respironics, Fisher and Paykel, AstraZeneca and conference traveling grants from Agiradom and Teva. J.-L.P. has also received unrestricted research funds from ResMed, Philips Respironics, GlaxoSmithKline, Fondation pour la recherche médicale, Direction de la recherche Clinique du CHU de Grenoble and Fond de dotation « Agir pour les maladies chroniques ».

Renaud Tamisier has received honorarium from AstraZeneca, Chiesi and Novartis for scientific communications. He has received traveling grants from Chiesi, Agiradom and Orkyn to participate to scientific congresses and research funds from Fondation Resmed, Resmed, Agiradom and Orkyn. R.T. has received consulting fees from Respicardia, Sorin and Jazz Pharmaceutical.

Carole Philippe has participated to a Round Table (Weinmann) and a Workshop (Invent) organised by the Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS).

## Version française

### Abréviations

VAA	ventilation auto-asservie
IC	insuffisance cardiaque
FEVG	fraction d'éjection ventriculaire gauche
AVC	accident vasculaire cérébral
PPC	pression positive continue
SAS	syndrome d'apnées du sommeil
AASM	American Academy of Sleep Medicine
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
SFRMS	Société française de recherche et médecine du sommeil
SPLF	Société de pneumologie de langue française
FFP	Fédération française de pneumologie
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
LPPR	liste des produits et prestations remboursables

### Introduction

La ventilation auto-asservie (VAA) est un mode ventilatoire qui permet une aide inspiratoire variable, se superposant à une pression expiratoire fixe ou autopilotée. Cette aide inspiratoire varie cycle à cycle en fonction de la ventilation mesurée chez le patient, afin de réduire l'hyperventilation chronique. Elle a été initialement conçue pour corriger la respiration périodique des patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) congestive stable sous traitement médical optimal [1].

En dehors de l'IC à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) altérée, la respiration périodique et les apnées centrales normo-hypocapniques s'observent dans un large éventail de situations cliniques parmi lesquelles l'IC à FEVG préservée, les séquelles d'accident vasculaire cérébral (AVC), la prise d'opiacés et l'introduction d'un traitement par pression positive continue (PPC) [2]. Les apnées centrales peuvent également co-exister avec des apnées obstructives en proportions variables (*coexisting sleep apnea*). En près de 15 ans, les indications de la

VAA se sont logiquement élargies à ces autres étiologies. Toutefois, les niveaux de preuve concernant le bénéfice de la VAA dans ces différentes situations cliniques en termes de morbi-mortalité restent largement insuffisants. En pratique, la VAA fait partie aujourd'hui de notre arsenal thérapeutique lorsque la PPC, même dans des conditions optimales d'utilisation (pression fixe minimale efficace, gestion des fuites, gestion des effets indésirables sources de fragmentation du sommeil, recul suffisant d'au moins 3 mois) est en échec (symptômes cliniques persistants, index d'apnées/hypopnées [IAH] résiduel élevé).

Aujourd'hui, 3 appareils de VAA sont disponibles en France : gamme Autoset CS® (Resmed, San Diego, États-Unis), BiPAP autoSV Advanced® (Philips Respironics, Murrsville, États-Unis), et les SOMNOvent CR et Prisma CR® (Weinmann, Hambourg, Allemagne) avec des différences algorithmiques dont l'impact sur la réduction des apnées n'a pas été évalué clairement.

### Ventilation auto-asservie et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée : impact des résultats de l'étude SERVE-HF

#### Contexte

Malgré l'évolution du traitement de l'IC (médicamenteux, resynchronisation), la prévalence du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) central reste élevée, 20–30 % des patients avec IC, et sa présence représente un facteur indépendant de mauvais pronostic [3]. En cas de persistance du SAS central en dépit d'une prise en charge optimale de l'IC, il a été montré que la VAA permettait une amélioration de l'IAH, de la fragmentation du sommeil, de la qualité de vie et de la FEVG [4]. Cependant, soit les études étaient monocentriques et observationnelles [5,6], soit le nombre de patients inclus dans les études restait limité et le suivi au long terme trop court, ne dépassant pas 6 mois. Ceci a justifié la mise en place d'études de grande envergure prospectives, randomisées, contrôlées, multicentriques, internationales : SERVE-HF ([http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00733343?term=serve&rank=1&show\\_desc=Y&show\\_locs=Y](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00733343?term=serve&rank=1&show_desc=Y&show_locs=Y)), ADVENT-HF (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128816?term=advent+hf&rank=1>).

#### Résultats préliminaires de l'étude SERVE-HF

Au regard des résultats préliminaires de l'étude SERVE-HF, ResMed® a publié une information de sécurité le mercredi 13 mai 2015 : « Risque augmenté de décès cardiovasculaire chez les patients IC chroniques symptomatiques avec une FEVG altérée, traités par VAA ». Cette information a été relayée par l'ANSM [7]. Plus précisément, les critères d'inclusion de cette étude associaient : IC chronique stable, NYHA III-IV, ou II avec une hospitalisation dans les 24 mois pour aggravation de l'IC, FEVG  $\leq$  45 %, plus de 4 semaines de traitement médical optimal selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie, IAH > 15/h avec  $\geq$  50 % d'événements centraux et IAH central  $\geq$  10/h [8]. Au terme de l'étude, 1325 patients ont été inclus. Le critère d'analyse principal était le délai de

survenue d'un événement parmi ceux-ci (critère composite) : mortalité toute cause, transplantation cardiaque, implantation d'une assistance ventriculaire, choc approprié dans le cas où le patient est porteur d'un défibrillateur implantable, hospitalisation non planifiée pour aggravation de l'IC, ou prolongation imprévue d'une hospitalisation programmée ; un comité d'adjudication indépendant revoyait tous les cas pour leur adjudication définitive.

Il n'a pas été montré de différence significative entre le groupe traité par VAA et le groupe témoin (sans VAA) sur le critère principal, malgré une normalisation de l'IAH sous VAA.

En revanche, une alerte de sécurité a été lancée car 10 % des patients du groupe VAA sont décédés pour raison cardiovasculaire comparé à 7,5 % dans le groupe témoin, soit un risque relatif accru de mortalité cardiovasculaire de 33,5 %. La majorité de l'excès de mortalité serait due à des décès survenant en dehors de l'hôpital sans contexte d'aggravation préalable (morts subites). Ce risque est constant dans le temps et est indépendant du bénéfice clinique éventuellement perçu par le patient. Le risque de mortalité cardiovasculaire semble augmenter avec la sévérité de l'altération de la FEVG. Il s'ensuit qu'une bonne correction des troubles respiratoires du sommeil avec normalisation de l'IAH sous VAA chez un patient satisfait de son traitement ne doit pas être considérée comme rassurante.

Des analyses complémentaires sont en cours afin d'identifier plus précisément des groupes homogènes de patients (impact de la FEVG, présence ou non d'un défibrillateur, influence de l'observance, IAH initial ?) prédisposés à cette mortalité accrue et d'émettre des hypothèses physiopathologiques. Parmi les hypothèses évoquées figurent les effets hémodynamiques délétères des variations de pression intra-thoraciques induits par la pression positive, l'effet protecteur potentiel de la présence du SAS central [9–11] et les effets pro-arythmogènes liés à une hyperactivité sympathique.

La publication récente des résultats de l'étude SERVE-HF dans le *New England Journal of Medicine* [12] fait état d'un effet de la VAA d'autant plus important sur le critère d'analyse principal que la proportion de respiration de Cheyne-Stokes était importante, et d'un effet de la VAA sur la mortalité cardiovasculaire d'autant plus important que la FEVG était basse.

## Position et recommandations de la communauté médicale

Aux États-Unis, l'alerte de sécurité a été relayée par l'AASM le 15/05/2015.

En France, cette alerte a été divulguée le 19 mai sous la forme d'un communiqué commun de la SFRMS et du groupe sommeil SPLF [13]. La position de la FFP a également fait l'objet d'un communiqué disponible sur leur site. Elle a été commentée par les sociétés Philips le 15/05/2015 [14] et Weinmann [15] le 22/05/2015. Tous s'accordent pour énoncer que, suivant le principe de précaution, bien que les algorithmes des machines soient différents, il est aujourd'hui contre-indiqué de mettre en place une VAA chez les patients avec IC systolique symptomatique chronique (NYHA II-IV) avec FEVG  $\leq$  45 % et IAH majoritairement central ( $\geq$  50 % d'événements centraux). Les patients déjà

appareillés dans cette indication doivent être contactés et le traitement par VAA doit être arrêté.

En revanche, on ne peut extrapoler ces résultats à d'autres catégories de patients que ceux précisément définis par les critères d'inclusion de SERVE-HF.

## Position de la Haute Autorité de santé sur la prise en charge de la ventilation auto-asservie

La Haute Autorité de santé (HAS) a fait paraître son rapport d'évaluation des dispositifs médicaux de VAA et prestations associées pour la prise en charge du SAS central du sommeil et de la respiration de Cheyne-Stokes, validée par la CNEDiMITS, le 2 juin 2015 [16]. Dans les suites des résultats préliminaires de SERVE-HF, elle adopte une position de recul concernant tous les patients IC avec une FEVG altérée chez qui la VAA est désormais contre-indiquée, mais également toutes les autres indications de la VAA, non concernées par l'étude SERVE-HF. Pour justifier sa position, la HAS s'appuie sur l'absence de données suffisantes ou de résultats contradictoires dans la littérature chez les patients non IC ou IC à FEVG préservée. Ainsi : « Au vu des données disponibles, les dispositifs de VAA doivent faire l'objet d'un suivi spécifique. Dans ces conditions, la CNEDiMITS envisage l'inscription de ces dispositifs exclusivement par nom de marque. La Commission se prononcera sur l'intérêt de la VAA au vu des argumentaires qui pourront être développés par les fabricants dans leurs éventuelles demandes d'inscription à la LPPR ».

## Conséquences sur la prise en charge des patients présentant un SAS central

### Quid de la prise en charge thérapeutique des patients correspondant aux critères d'inclusion de l'étude SERVE-HF ?

#### Comment arrêter la ventilation auto-asservie ?

Dans un éditorial publié le 17 juin 2015, Ayas et al. [17] soulignent le risque d'aggravation de l'IC à l'arrêt brutal de la VAA, VAA qui diminue la pré-charge et la post-charge du ventricule gauche. Ils conseillent d'être vigilants sur le statut hémodynamique de ces patients en s'assurant d'une prise en charge médicale contemporaine optimale de l'IC. Par ailleurs, il est important d'assurer un suivi du devenir de la pathologie respiratoire au cours de sommeil afin de proposer une éventuelle alternative.

#### Quelle alternative proposer ?

Parmi les autres traitements, la ventilation par PPC a été la plus documentée. Les premiers résultats encourageants obtenus publiés par Sin en 2000 ont conduit à réaliser une étude randomisée (PPC/témoin), multicentrique : l'étude CAN-PAP [18], ayant inclus 258 patients, suivis sur une moyenne de 2 ans. Mais, celle-ci a démontré une surmortalité initiale sous PPC, conduisant à l'arrêt prématuré de l'étude. L'analyse post hoc publiée par Artz en 2007 [19] suggérait que les patients répondeurs à la PPC (IAH résiduel  $<$  15/h) avaient une survie prolongée. Quoi qu'il en soit, cette étude a inclus moins de patients et le suivi a été moins long que dans SERVE-HF, un potentiel effet délétère de la PPC ne peut pas totalement être exclu. Ce traitement a été considéré comme une alternative raisonnable par l'AASM



mais sans preuve d'efficacité à long terme. Par ailleurs, la PPC autopilotée ne doit pas être utilisée dans cette situation clinique.

L'oxygénothérapie a également été proposée à des débits de 3 L/min en moyenne. Les études ont inclus peu de patients et sur un suivi de 3 à 12 mois au maximum. Dans une méta-analyse ayant inclus 3 études randomisées, les effets enregistrés sont de +5 % sur la fraction d'éjection (IC 95 % 0,3–9,8), et de –15/h (IC 95 % –7 à –23) sur l'IAH [20]. De plus, un simple contrôle oxymétrique sous oxygénothérapie n'est pas suffisant. En effet, celle-ci peut être normalisée tandis que les événements respiratoires centraux perdurent. Ce traitement a été considéré comme une alternative raisonnable par l'AASM mais sans preuve d'efficacité à long terme. Rappelons de plus les limites des méta-analyses, illustrées par les résultats SERVE-HF, alors que la méta-analyse de la VAA montrait aussi des résultats favorables [20].

La théophylline, inhibiteur des phosphodiesterases, augmente la commande respiratoire chez des patients ayant déjà une commande augmentée, et ses effets secondaires ne permettent pas de l'utiliser chez le patient avec IC.

L'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique conduisant à une acidose métabolique, modifie la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> et augmente le seuil apnéique. Il ne s'agit pas d'une indication réaliste en routine clinique.

L'adjonction d'un espace mort permet d'augmenter la PaCO<sub>2</sub>. L'adjonction de 100–150 mL permettrait de monter de 1–2 mmHg la PCO<sub>2</sub> de fin d'expiration, permettant d'éloigner la PaCO<sub>2</sub> du seuil apnéique. Il ne s'agit pas d'une indication réaliste en routine clinique. De plus, ces études, que ce soit pour l'acétazolamide ou l'adjonction d'un espace mort, n'ont inclus que de très petits effectifs, et sur du très court terme [20].

L'adjonction de CO<sub>2</sub> ou la stimulation phrénique par voie transveineuse restent aujourd'hui du domaine expérimental.

Aucun des traitements énoncés ci-dessus n'a fait la preuve d'un bénéfice clinique en termes de morbi-mortalité chez les patients avec IC. Surtout, leur innocuité à long terme ne peut être garantie sur la base des données disponibles. Il est donc difficile dans ces conditions de recommander une attitude uniciste, si ce n'est l'importance d'un traitement médical/instrumental optimal de l'IC.

### Quid du non-remboursement de la ventilation auto-asservie utilisée par les patients hors indication SERVE-HF ?

En France, on estime à 30 000 le nombre de patients actuellement traités par VAA dans une autre indication que l'IC avec FEVG altérée et qui risquent de ne plus être pris en charge par la sécurité sociale. Quelles sont les preuves du bénéfice de la VAA dans ces autres indications ?

#### **Insuffisance cardiaque à FEVG préservée**

La prévalence du SAS central chez les patients porteurs d'une IC à FEVG préservée est importante (29,5 %) et augmente avec la gravité de la dysfonction diastolique [21]. Deux articles seulement traitent de l'efficacité de la VAA pour réduire l'IAH central chez ces patients. Une seule est randomisée, ayant inclus 36 patients suivis sur 18 mois. La

VAA a permis l'amélioration de la classe NYHA, de la pression artérielle systolique, du taux de BNP, associée à un taux de survie sans événement significativement plus élevé dans le bras ventilé par VAA [22].

#### **SAS dit « complexe »**

Le SAS complexe est un SAS étiqueté obstructif lors de l'examen diagnostique, et dont l'IAH central persistant ou de novo sous PPC reste élevé (index d'apnées centrales [IAC]  $\geq 5/h$  ou IAH  $\geq 15/h$ ). La prévalence de ce syndrome varie de 5 à 15 % selon les études. Les facteurs incriminés associent probablement l'induction d'apnées centrales par les éveils, l'induction de réflexes inhibiteurs des voies aériennes supérieures par des pressions trop élevées, une réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> augmentée. Cet index élevé sous PPC peut disparaître au cours du temps : prévalence de 1,5 % à 3 mois selon Javaheri et al. [23]. En cas de persistance de symptômes cliniques et d'un IAH central élevé confirmé par un examen poly(somno)graphique alors que le traitement par PPC est optimisé, la VAA s'est avérée efficace pour la correction des événements respiratoires nocturnes. Récemment, l'analyse en intention de traiter d'une étude multicentrique randomisée en simple insu ayant inclus 66 patients suivis pendant 3 mois a montré que l'IAH était  $< 10/h$  chez 90 % des patients sous VAA versus 65 % sous PPC. En revanche, ni l'amélioration de la somnolence, ni la qualité de vie ou l'observance n'étaient significativement différentes entre les deux groupes [24].

#### **SAS central induit par les opiacés**

Les patients sous fortes doses d'opiacés (morphine, fentanyl, ou méthadone) développent fréquemment des troubles respiratoires nocturnes : respiration ataxique, apnées obstructives ou centrales, SAS complexe, respiration périodique, hypoventilation. Dans cette population, on estime à 30 % la prévalence des SAS centraux. Walker et al. ont démontré une relation dose-dépendante entre les doses quotidiennes de morphine et la prévalence des troubles respiratoires, particulièrement avec l'index d'apnées centrales [25]. Bien que ces patients soient en hypoventilation par inhibition des centres respiratoires, et qu'une ventilation non invasive soit plus adaptée, l'adjonction d'une VAA s'est avérée efficace pour diminuer l'IAH, la fragmentation du sommeil et réduire les désaturations nocturnes [26,27]. Ces études cependant reposent sur des effectifs réduits toujours inférieurs à 30 individus.

#### **SAS central idiopathique**

Le SAS central idiopathique reste un diagnostic d'élimination. Plusieurs traitements ont fait l'objet de publications de très faible niveau de preuve : adjonction d'un espace mort, de CO<sub>2</sub>, hypnotiques et VAA. Quelle est sa prévalence, y a-t-il un réel intérêt à les traiter en l'absence de symptômes patents ? Les données disponibles n'apportent pas de réponse à ces questions.

#### **SAS central, conséquence d'un AVC**

Les apnées centrales ou une respiration périodique étant particulièrement fréquentes en phase aiguë d'un AVC, particulièrement chez les sujets plus âgés et les AVC étendus, un SAS central sera défini par la persistance d'anomalies respiratoires centrales au moins 3 mois après sa survenue. Sa prévalence est estimée à 10 % dans une étude rétrospective portant sur 154 patients [28]. Chez les 15 patients ayant un

SAS central, les auteurs montraient que la VAA, en comparaison avec la PPC, permettait d'améliorer de façon très significative les événements respiratoires en diminuant l'IAH de 54,4/h à 4,7/h et d'améliorer la vigilance en diminuant d'échelle d'Epworth de 8,6 à 5,9/24.

D'autres étiologies telles que la malformation d'Arnold Chiari n'ont donné lieu qu'à la publication de cas cliniques. Aucune donnée n'existe sur le traitement et l'efficacité de la VAA dans d'autres étiologies comme la maladie de Parkinson, l'insuffisance rénale. . .

## Synthèse des propositions

### Concernant les patients correspondant aux critères d'inclusion de l'étude SERVE-HF

Nous sommes amenés à reconvoquer les patients traités jusqu'alors par VAA et arrêter leur appareillage, parfois avec difficultés compte tenu d'un bénéfice subjectif perçu par certains, mais surtout avec la frustration de l'absence d'alternative thérapeutique reconnue. Il est de première importance d'établir un registre de désappareillage de ces patients. Ce registre permettra le recueil d'un maximum d'informations au moment et au décours de l'arrêt de la VAA (questionnaires de qualité de vie, données cliniques cardiovasculaires, réévaluation de la FEVG datant de moins de six mois, données biologiques tel le NTProBNP, voire les résultats d'une nouvelle poly(somno)graphie sans ventilation pour ceux d'entre eux dont l'examen initial est ancien).

### Concernant les patients traités par VAA hors indication SERVE-HF

L'idéal serait de mettre en œuvre des études prospectives randomisées sur de larges effectifs pour évaluer les bénéfices de la VAA dans chacune de ses indications. Cependant, de telles études seront longues à mettre en place et leurs conclusions ne seront disponibles que dans plusieurs années. Il est donc indispensable de mettre en place dès maintenant un registre le plus exhaustif possible des patients traités par VAA dans les différentes étiologies du SAS central, de manière à étudier prospectivement les indications de la VAA, le nombre de patients concernés par chaque étiologie, les modalités de mise en œuvre (échec PPC, prescription de première intention. . .), le bénéfice thérapeutique (correction des événements respiratoire anormaux, vigilance diurne, qualité de vie) et la tolérance de la VAA (observance, tolérance pression) . . .

Ces registres devraient nous permettre d'assurer la sécurité des patients et permettre des décisions plus argumentées concernant le remboursement et la faisabilité/pertinence d'essais randomisés.

## Déclaration de liens d'intérêts

Pascaline Priou déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Au cours des deux dernières années, Marie Pia d'Ortho a reçu des honoraires de *consulting* de la part d'IP Santé et de ResMed, des honoraires pour des conférences de la part de ResMed, Vitalaire, Orkyn et IPSanté et a été prise en charge pour des conférences ou congrès par UCB, Orkyn, ADEP Assistance et Vitalaire. Elle a reçu des financements pour des

travaux de recherche de la part de ResMed, Philips Respironics, Fisher and Paykel et via un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

Thibaud Damy a reçu des honoraires de *consulting*, de conférences et une bourse de recherche de la part de ResMed.

Au cours des deux dernières années, Jean-Marc Davy a reçu des honoraires de *consulting* de la part de Medtronic, ResMed, Novartis, Daiichi Sankyo et Bayer. Il a reçu des honoraires pour des conférences de la part de ResMed, Boston Scientific, Bayer, Boehringer, BMS-Pfizer, Daiichi Sankyo, MSD et SANOFI et a été pris en charge pour des conférences ou congrès de la part de Sorin, Medtronic, Boston Scientific, Novartis, Bayer et Daiichi Sankyo. J.-M.D. a reçu des financements pour des travaux de recherche de la part de ResMed, Philips Respironics, Sorin, Medtronic, Boston Scientific, Novartis, Bayer et Daiichi Sankyo.

Au cours des 5 dernières années, Frédéric Gagnadoux a perçu des honoraires et des financements de la part de ResMed et Philips Respironics.

Thibaut Gentina a été pris en charge pour des congrès scientifiques par Orkyn, SOS Oxygène et Elia Medical. Il a reçu des honoraires de *consulting* et d'expertises de la part de ResMed, Philips Respironics et Weinmann. Il est ou a été investigateur d'études cliniques pour Philips Respironics, ResMed et Orkyn. Il a reçu des honoraires pour des conférences de la part de ResMed, Vitalaire, Philips Respironics et Orkyn.

Au cours des 5 dernières années, Jean-Claude Meurice a reçu des financements pour participations à des congrès, des honoraires pour activités de formation et participation à des groupes d'experts de la part de ResMed, Philips Respironics, Orkyn et Novartis.

Au cours de deux dernières années, Jean-Louis Pépin a reçu des honoraires de *consulting* de la part de Vivatech et pour des conférences de la part de ResMed, Perimetre, Philips Respironics, Fisher and Paykel et AstraZeneca. Il a été pris en charge pour des congrès par Agiradom et Teva. J.-L.P. a reçu des financements de recherche de la part de ResMed, Philips Respironics, GlaxoSmithkline, Fondation pour la recherche médicale, Direction de la recherche Clinique du CHU de Grenoble et du Fond de dotation « Agir pour les maladies chroniques » . . .

Renaud Tamisier a reçu des honoraires de la part des laboratoires AstraZeneca, Chiesi et Novartis pour des communications scientifiques. Il a été pris en charge par Chiesi, Agiradom et Orkyn pour participer à des congrès et a reçu des financements pour des travaux de recherche de la part de la Fondation Resmed, la société Resmed, Agiradom et Orkyn. R.T. a participé à des conseils scientifiques auprès des compagnies Respicardia, Sorin et Jazz Pharmaceutical.

Carole Philippe a participé à une table ronde (Weinmann) et un atelier (Invent) dans le cadre de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS).

## References

- [1] Teschler H, Döhring J, Wang YM, et al. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:614–9.

- [2] Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea. Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595–607.
- [3] Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:72–84.
- [4] Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, et al. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012;142:1211–21.
- [5] Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:68–75.
- [6] Damy T, Margarit L, Noroc A, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1009–19.
- [7] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mode de ventilation auto-asservie (ASV) – Resmed – Information de sécurité; 2015 [<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Mode-de-ventilation-Auto-asservie-ASV-Resmed-Information-de-securite>]; Last access on August 10, 2015].
- [8] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:937–43.
- [9] Naughton MT. Cheyne-Stokes respiration: friend or foe? *Thorax* 2012;67:357–60.
- [10] Nespolet H, Wuyam B, Tamisier R, et al. Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep. *Eur Respir J* 2012;40:673–80.
- [11] Oldenburg O, Spießhöfer J, Fox H, et al. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: friend or foe? Hemodynamic effects of hyperventilation in heart failure patients and healthy volunteers. *Clin Res Cardiol* 2015;104:328–33.
- [12] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servoventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095–105.
- [13] <http://www.sfrms-sommeil.org/>.
- [14] <http://www.prnewswire.com/news-releases/philips-response-to-resmed-update-on-phase-iv-serve-hf-study-of-adaptive-servo-ventilation-asv-therapy-in-central-sleep-apnea-and-chronic-heart-failure-300084444.html>.
- [15] Weinmann Medical. Weinmann Medical Technology acts on ResMed safety warning regarding use of ASV therapy; 2015 [[www.weinmann-medical.com/en/company/quality-management/statement/](http://www.weinmann-medical.com/en/company/quality-management/statement/)]; Last access on August 10, 2015].
- [16] Haute Autorité de santé. Évaluation des dispositifs médicaux de ventilation auto-asservie, et prestations associées, pour la prise en charge du syndrome des apnées centrales du sommeil et de la respiration de Cheyne-Stokes; 2015 [[www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2036941/fr/evaluation-des-dispositifs-medicaux-de-ventilation-auto-asservie-et-prestations-associees-pour-la-prise-en-charge-du-syndrome-des-apnees-centrales-du-sommeil-et-de-la-respiration-de-cheyne-stokes](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2036941/fr/evaluation-des-dispositifs-medicaux-de-ventilation-auto-asservie-et-prestations-associees-pour-la-prise-en-charge-du-syndrome-des-apnees-centrales-du-sommeil-et-de-la-respiration-de-cheyne-stokes)]; Last access on August 10, 2015].
- [17] Ayas T, Patil SP, Stanchina M, et al. Treatment of central apnea with adaptative servoventilation in chronic heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:132–3.
- [18] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025–33.
- [19] Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115:3173–80.
- [20] Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012;35:17–40.
- [21] Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:602–8.
- [22] Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2013;15:543–50.
- [23] Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:205–11.
- [24] Morgenthaler TI, Kuzniar TJ, Wolfe LF, et al. The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep* 2014;37:927–34.
- [25] Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007;3:455–61.
- [26] Javaheri S, Harris N, Howard J, et al. Adaptive servoventilation for treatment of opioid-associated central sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10:637–43.
- [27] Shapiro CM, Chung SA, Wylie PE, et al. Home-use servoventilation therapy in chronic pain patients with central sleep apnea: initial and 3-month follow-up. *Sleep Breath* 2015, <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-015-1161-7>.
- [28] Brill AK, Röstl R, Hefti JP, et al. Adaptive servo-ventilation as treatment of persistent central sleep apnea in post-acute ischemic stroke patients. *Sleep Med* 2014;15:1309–13.