



HAL
open science

Recommandations pour le bilan et la prise en charge de la somnolence résiduelle dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

Lucie Barateau, Sébastien Baillieux, Claire Andrejak, Émilie Bequignon,
Pierre Boutouyrie, Yves Dauvilliers, Frédéric Gagnadoux, Pierre-Alexis
Geoffroy, Jean-Arthur Micoulaud-Franchi, David Montani, et al.

► To cite this version:

Lucie Barateau, Sébastien Baillieux, Claire Andrejak, Émilie Bequignon, Pierre Boutouyrie, et al..
Recommandations pour le bilan et la prise en charge de la somnolence résiduelle dans le syn-
drome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. *Médecine du sommeil*, 2023, 20 (3), pp.147-198.
10.1016/j.msom.2023.06.001 . hal-04198475

HAL Id: hal-04198475

<https://u-picardie.hal.science/hal-04198475v1>

Submitted on 9 Feb 2024

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.

Recommandations pour le bilan et la prise en charge de la somnolence résiduelle dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

Recommendations for the assessment and management of residual sleepiness in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome

Lucie Barateau a, b,*, Sébastien Baillieul c, Claire Andrejak d, e, Émilie Bequignon f, g, Pierre Boutouyrie h, Yves Dauvilliers a, b, Frédéric Gagnadoux I j, Pierre-Alexis Geoffroy k, l, Jean-Arthur Micoulaud-Franchi m, n, David Montani o, Christelle Monaca p, q, Maxime Patout r, s, Jean-Louis Pépin c, Pierre Philip a, m, n, Charles Pilette t, Renaud Tamisier c, Wojciech Trzepizur i, j, Dany Jaffuel u, v, Isabelle Arnulf a, r, **

a *Centre de référence national maladies rares narcolepsies et hypersomnies rares, France*

b *Unité des troubles du sommeil et de l'éveil, Inserm, hôpital Gui-de-Chauliac, Institut des neurosciences de Montpellier (INM), université de Montpellier, Montpellier, France*

c *Service universitaire de pneumologie physiologie, laboratoire HP2 Inserm, U1300, université Grenoble-Alpes, CHU Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France*

d *Service de pneumologie, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens, France*

e *UR 4294 AGIR, université Picardie Jules-Verne, Amiens, France*

f *Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France*

g *CNRS, ERL 7000, université Paris-Est Créteil, 94010 Créteil, France* *Auteurs correspondants. Unité des troubles du sommeil et de l'éveil, département de neurologie, hôpital Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France.

h *Pharmacologie, Inserm PARCC U970, hôpital européen Georges-Pompidou, université de Paris-Cité, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, Paris, France*

i *Service de pneumologie et médecine du sommeil, CHU d'Angers, Angers, France*

j *Inserm 1083, UMR CNRS 6015, MITOVASC, équipe CarME, SFR ICAT, université d'Angers, 49000 Angers, France*

k *Département de psychiatrie et d'addictologie, GHU Paris Nord, DMU neurosciences, hôpital Bichat — Claude-Bernard, AP—HP, Paris, France*

l *GHU Paris — psychiatrie & neurosciences, Inserm, FHU I2-D2, Neuro Diderot, université de Paris, 75019 Paris, France*

m *Service universitaire de médecine du sommeil, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, Bordeaux, France*

n *SANPSY UMR 6033, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France*

o *Inserm UMRS 999, service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire pulmotension, hôpital de Bicêtre, université Paris—Saclay, AP—HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France*

p *Neurophysiologie clinique, unité des troubles du sommeil, U1172 - LilNCog – Lille neurosciences & cognition, université de Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France*

q *Centre de compétence maladies rares narcolepsies et hypersomnies rares, France*

r *Département R3S, service des Pathologies du Sommeil, groupe hospitalier universitaire, AP—HP-Sorbonne université, AP—HP, site Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France*

s *Inserm, UMRS1158 neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Sorbonne université, 75005 Paris, France*

t *Cliniques universitaires Saint-Luc, institut de recherche expérimental et clinique (pôlepneumologie), UCLouvain, Bruxelles, Belgique*

u *Département de pneumologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de Montpellier, Montpellier, France*

v *Inserm U1046, physiologie et médecine expérimentale cœur et muscle, université de Montpellier, Montpellier, France*

****Coauteur correspondant.**

Service de pathologies du sommeil, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière/Charles-Foix, AP-HP, 75013 Paris, France.

e-mail :

l-barateau@chu-montpellier.fr (L. Barateau), isabelle.arnulf@aphp.fr (I. Arnulf).

MOTS CLÉS

Somnolence diurne excessive ;Somnolence résiduelle ;Somnolence réfractaire ;Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil ;Traitements éveillants ;Stimulants ;Pression positive continue ;Orthèse d'avancée mandibulaire ;Bonnes pratiques cliniques ;Consensus.

KEYWORDS

Excessive daytime sleepiness; Residual sleepiness; Refractory sleepiness; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Wake-promoting agents; Stimulant; Continuous positive airway pressure; Mandibular advancement device ;Good clinical practice; Consensus

Abréviations

AASM American Academy of Sleep Medicine AMM autorisation de mise sur le marché BDI Beck Depression Inventory CGI-C Clinical Global Impression of Change CV cardiovasculaire ESS Epworth Sleepiness Scale (échelle de somnolence d'Epworth) EEG électroencéphalogramme EQ-5D European Quality of Life — five dimensions FC fréquence cardiaque FDG fluorodeoxy-glucose FOSQ Functional Outcomes of Sleep Questionnaire HAD Hospital Anxiety and Depression Scale HAS Haute Autorité de santé HTA hypertension artérielle HTAP hypertension artérielle pulmonaire IAH Index d'apnées/hypopnées IHSS Idiopathic Hypersomnia Severity Scale IRM imagerie cérébrale par résonance magnétique IRSNa inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ISRS inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine LP libération prolongée MAPA mesure ambulatoire de pression artérielle NHP Nottingham Health Profile OAM orthèse d'avancée mandibulaire PA pression artérielle PGI-C Patient Global Impression of Change PHQ4 Patient Health Questionnaire PLMS *periodic legs movements during sleep* (mouvements périodiques des membres durant le sommeil) PNDs Protocole national de diagnostic et de soins POMS *profile of mood states* PPC pression positive continue PSG polysomnographie PSQI Pittsburgh Sleep Quality Index PV polygraphie ventilatoire PVT psychomotor vigilance task RERA *respiratory effort related arousal* (effort respiratoire inducteur de micro-éveil) RDI Respiratory Disturbance Index (index de désordres respiratoires) SAS syndrome d'apnée du sommeil SAHOS syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil SDE somnolence diurne excessive SDEr somnolence diurne excessive résiduelle SF36 Short Form 36 SF RMS Société française de recherche et de médecine du sommeil SPLF Société de pneumologie de langue française TEP tomographie par émission de positons TILE tests itératifs de latence d'endormissement TME tests de maintien d'éveil VPP valeur prédictive positive.

Coordination I.

Arnulf et L. Barateau.

Groupes de travail Neurologie I

Arnulf, L. Barateau, C. Monaca.

Pneumologie

S. Baillieux, F. Gagnadoux, D. Jaffuel, M. Patout, J.L. Pépin.

Psychiatrie

P.A. Geoffroy, J.A. Micoulaud-Franchi, P. Philip.

Validation par le conseil scientifique de la SFRMS.

Validation par le conseil scientifique de la SPLF.

Relecture et révisions

C. Andrejak (pneumologue, secrétaire générale du conseil scientifique de la SPLF), E. Bequignon (ORL, présidente de l'Association française du sommeil en ORL, ASFORL), P. Boutouyrie (pharmacologue, cardiologue), Y. Dauvilliers (neurologue, coordonnateur des centres de références/compétences narcolepsies hypersomnies rares), D. Montani (pneumologue, Centre de référence de l'hypertension pulmonaire), C. Pilette (pneumologue, représentant SPLF « non expert du sommeil »), R. Tamisier (pneumologue, président du conseil scientifique de la SFRMS), W. Trzepizur (pneumologue, membre du conseil scientifique de la SPLF).

Résumé

La plainte de somnolence diurne excessive (SDE) est très fréquente chez les patients souffrant de syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Elle peut parfois persister malgré la correction optimale des évènements respiratoires (apnées, hypopnées et efforts respiratoires) par pression positive continue (PPC) ou orthèse d'avancée mandibulaire. Cependant, cette plainte à multiples composantes peut être confondue avec la fatigue ou l'apathie. Sa sévérité et son impact sont variables, et ses origines diverses, rendant son évaluation complexe. C'est pourquoi l'autorisation récente de mise sur le marché (AMM) en France de deux traitements médicamenteux éveillants (*solriamfetol* et *pitolisant*) soulève de nombreuses questions pratiques pour les cliniciens. Cet article de consensus présente des recommandations de bonne pratique clinique, sous l'égide de la Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS) et de la Société de pneumologie de langue française (SPLF), pour identifier et évaluer la SDE résiduelle, puis prendre en charge et suivre les patients. Un algorithme décisionnel de prise en charge est proposé, ainsi qu'une liste de situations dans lesquelles le patient devrait être adressé à un centre du sommeil ou à un médecin spécialiste du sommeil. Le rapport bénéfice/risque de la prise en charge de la SDE résiduelle dans le SAHOS par un traitement médicamenteux éveillant doit être réévalué très régulièrement, chez ces patients souvent âgés qui ont un risque cardiovasculaire et de troubles psychiatriques accru. Ces propositions sont basées sur l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la publication de l'article et sont susceptibles d'être révisées en fonction de l'évolution de celles-ci.

--

Summary

Excessive daytime sleepiness (EDS) complaint is frequent among patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), and can persist despite the optimal correction of respiratory events (apnea, hypopnea and respiratory efforts), using continuous positive airway pressure (CPAP) or mandibular advancement device. Symptoms like apathy and fatigue may be mistaken for EDS. In addition, EDS has multi-factorial origin, which makes its complex. The marketing authorization [*autorisation de mise sur le marché* (AMM)] for two wake-promoting agents (*solriamfetol* and *pitolisant*) raises several practical issues for clinicians. This consensus paper presents recommendations of good clinical practice to identify and evaluate EDS in this context, and to manage and follow-up the patients. It was realized under the mandate of the French Societies for sleep medicine and for pneumology [Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS) and Société de pneumologie de langue française (SPLF)]. A management algorithm is suggested, as well as a list of conditions during which the patient should be referred to a sleep center or a sleep specialist. The benefit/risk balance of a wake-promoting drug in residual EDS in OSAHS patients must be regularly reevaluated, especially in elderly patients with increased cardiovascular and psychiatric disorders risks. This consensus is based on the scientific knowledge at the time of the publication, and may be revised according to their evolution.

Introduction

La fermeture complète (apnée obstructive) ou partielle (hypopnée obstructive) des voies aériennes supérieures pendant au moins 10 secondes, par baisse du tonus musculaire du pharynx, est un phénomène fréquent pendant le sommeil, qui provoque un bref réveil et/ou une baisse de la saturation en oxygène. Ces événements, s'ils sont répétés, fragmentent le sommeil, induisent une hypoxie intermittente et altèrent en particulier la santé cardiovasculaire. Le nombre d'apnées et hypopnées par heure de sommeil est nommé index d'apnées-hypopnées (IAH). Une femme sur 4 et un homme sur 2 de plus de 40 ans présentent un IAH > 15/h [1]. Cette élévation de l'IAH peut être associée à une hypersomnolence (dans un cas sur 5) et à un risque accru d'hypertension artérielle, d'accident vasculaire cérébral, de dépression et de mortalité en population générale [2]. Pour autant, il n'est pas recommandé de dépister systématiquement les troubles respiratoires nocturnes chez les personnes asymptomatiques, car les arguments en faveur d'un bénéfice du dépistage et du traitement à grande échelle font défaut [3].

On définit la maladie **syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS)** comme l'association d'un IAH > 5/h à des symptômes nocturnes (polyurie, suffocation, ronflement gênant, hypersudation) et diurnes (somnolence diurne excessive (SDE), fatigue matinale, irritabilité, baisse de l'humeur, dysfonction érectile, troubles attentionnels) pour lesquels il n'y a pas de meilleure explication que les événements respiratoires pendant le sommeil. Le SAHOS est fréquent ; sa prévalence augmente avec l'âge, l'obésité et le sexe masculin [4]. La SDE est l'un des symptômes cardinaux du diagnostic. Elle est associée à une altération de la qualité de vie, aux troubles de l'attention et à une augmentation du risque d'accidents de la route. Elle est souvent améliorée en corrigeant les apnées et hypopnées nocturnes par l'application d'une pression positive continue (PPC) ou d'une orthèse d'avancée mandibulaire (OAM), suggérant dans ce cas un lien causal entre IAH et SDE. Elle peut cependant persister chez 10 à 55 % des patients (en moyenne 20 %, voir Tableau 1), malgré un traitement primaire optimal des apnées : il est alors complexe de déterminer si cette somnolence a une autre cause, telle que l'obésité souvent associée, la dépression, la privation de sommeil (l'IAH élevé étant alors une association fortuite) ou si elle résulte d'une lésion centrale des systèmes d'éveil exposés pendant des années à une hypoxie intermittente nocturne. La prévalence élevée du SAHOS et la fréquence de la SDE résiduelle (SDEr) après correction des apnées et hypopnées en font une problématique majeure de santé publique, avec des conséquences importantes pour le patient et pour la collectivité. Récemment en France, deux traitements éveillants ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, offrant ainsi une option thérapeutique potentielle pour des milliers de patients, mais soulevant aussi de nombreuses questions pratiques pour les cliniciens. Comment évaluer ces symptômes, souvent multidimensionnels et d'origine multifactorielle ? Quels sont les diagnostics et les comorbidités à exclure ou à prendre en charge avant de prescrire ces molécules ? Comment évaluer le rapport bénéfice/risque d'une telle prise en charge chez des patients souvent âgés, en surpoids et qui présentent souvent des comorbidités cardiovasculaires ? Comment éviter le mésusage de ces molécules éveillantes ? Il faut rappeler qu'un traitement éveillant, le modafinil, avait obtenu en 2004 l'indication pour le traitement de la SDEr du SAHOS en Europe, mais que celle-ci a été ensuite retirée en 2010 en raison de risque de troubles psychiatriques (troubles dépressifs, idées suicidaires, troubles psychotiques) et cardiovasculaires, notamment chez des patients avec arythmie cardiaque ou hypertension non contrôlée (voir communiqué de la SFRMS). Ainsi, la Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS) et le Groupe Sommeil de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) ont souhaité harmoniser les pratiques cliniques sur le territoire français afin de proposer le bon traitement

au bon patient, en mandatant un groupe d'experts français somnologues de différentes spécialités notamment pneumologiques, neurologiques, ORL et psychiatriques.

Plusieurs articles de revue internationaux récents se sont intéressés à cette problématique, exposant les causes possibles de la SDEr du SAHOS, les diagnostics différentiels, listant les moyens d'investigations, ainsi que les différents traitements médicamenteux et leurs caractéristiques [5,27—30]. Il nous a semblé important de comprendre, connaître et différencier : (1) les critères utilisés dans les essais cliniques ayant conduit à l'obtention de l'AMM pour ces molécules, (2) les intitulés précis des AMM et (3) les recommandations et le bon sens clinique conduisant à des avis d'experts. Cet article présente de façon détaillée une synthèse des recommandations de pratique clinique pour identifier et évaluer la SDE dans ce contexte, puis prendre en charge et suivre les patients. Un algorithme décisionnel de prise en charge est proposé (Figure de synthèse, Fig. 1), ainsi que les situations dans lesquelles le patient devrait être référé dans un centre du sommeil ou à un médecin spécialiste du sommeil, ou parfois à un centre de référence ou de compétence des hypersomnies rares. Ces propositions sont basées sur l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la publication de l'article, sur un vote de tous les auteurs sur les propositions sur lesquelles l'accord n'atteignait pas 100%, et sont susceptibles d'être révisées en fonction de l'évolution de celles-ci.

Les recommandations ont été formulées ainsi :

•« **il est impératif de** » signifie que la mesure doit impérativement être appliquée chez tous les patients (pour des raisons de sécurité par exemple, ou médico-légales) ;

•« **il est recommandé de** » signifie que la mesure doit être appliquée chez la majorité des patients (exemple d'un traitement d'efficacité établie) ;

•« **il est proposé de** » signifie que la mesure peut être appliquée chez une partie des patients (exemple d'un traitement d'efficacité très vraisemblable) ;

•« **il est possible** » signifie que la mesure peut être appliquée chez certains patients sans que les données disponibles ne permettent de se prononcer formellement (exemple d'un traitement d'efficacité incertaine) ;

•« **il n'est pas recommandé de** » signifie que la mesure ne doit pas être appliquée chez la majorité des patients (exemple d'un traitement inefficace) ;

•« **il est recommandé de ne pas** » signifie que la mesure ne doit pas être appliquée (exemple d'un traitement dont l'effet serait délétère).

Prévalence et facteurs prédisposants de la SDE et de la SDEr dans le SAHOS

Le SAHOS est un trouble respiratoire du sommeil caractérisé par la survenue d'une fermeture partielle ou complète des voies aériennes supérieures pendant le sommeil, responsable d'hypoxie intermittente nocturne et de fragmentation du sommeil, associé à des symptômes nocturnes et diurnes [4,31]. La sévérité du SAHOS est classiquement définie selon l'IAH : légère (IAH de 5 à 15/h), modérée (de 15 à 30/h) et sévère (> 30/h). Si la prévalence du SAHOS varie en fonction des pays, elle est actuellement estimée à près d'un milliard de personnes dans le monde, et continue d'augmenter, probablement en lien avec l'augmentation de l'obésité, mais aussi grâce à une sensibilisation accrue des personnels de santé et du public pour ce trouble du sommeil [32]. La plainte de SDE est un des symptômes cardinaux du SAHOS [33]. Elle est associée à une altération majeure de la qualité de vie, de la productivité au travail, de l'humeur, des interactions sociales et familiales, du fonctionnement cognitif et à un risque

accidentel [11, 34, 35]. La SDE chez les patients avec SAHOS est en effet associée à un risque accru d'accidents de la route et d'accidents domestiques [36,37] (d'autant plus élevé si le patient n'est pas, ou n'est que partiellement conscient de sa somnolence [38]) et à une prévalence plus élevée de troubles anxieux et dépressifs [39, 40]. Les plaintes cognitives sont également fréquentes, comportant des troubles attentionnels et des fonctions exécutives, ainsi qu'une plainte mnésique [19, 41, 42]. Selon des études récentes, et notamment des analyses en clusters sur de larges cohortes, des sous-groupes de patients « excessivement somnolents » comparativement aux patients peu symptomatiques auraient une incidence d'évènements cardiovasculaires plus élevée et meilleure réduction du risque cardiovasculaire sous PPC [43, 44].

152

Publication	Type d'étude	Population	Évaluation	Prévalence de SDEr	Résultats principaux	Limites, commentaires
Koutsourelakis et al., 2008 [12]	Étude monocentrique observationnelle chez des patients avec SAHOS	208 patients sous PPC, observants	ESS, avant et après 6 mois sous PPC	55 %	Facteurs de SDEr (ESS > 10) : dépression chez 38,8 % ; diabète, pathologies cardiaques ; ESS plus élevé et IAH plus bas avant PPC	—
Antic et al., 2011 [13]	Étude de cohorte multicentrique	174 patients avec SAHOS modéré à sévère sous PPC	ESS, TME, SF36, FOSQ, fonctions cognitives ; 3 mois	40 %	SDEr chez 40 % (20 % si PPC > 7 h) La mémoire s'améliore sous PPC ESS, FOSQ et vitalité (mais pas le TME) s'améliorent avec les heures d'utilisation de la PPC	Pas d'amélioration du temps de réaction au PVT sous PPC
Vemet et al., 2011 [14]	Étude monocentrique cas-témoins	40 patients avec SAHOS sous PPC > 6 mois, observants, avec (n = 20) et sans (n = 20) SDEr, appariés en âge et sexe, 20 témoins sains	ESS, questionnaires (Fatigue, BDI, HAD), PSG, TILE, PSG prolongée sur 18 h, tests cognitifs	NA	SDEr : stade N3 réduit, PLMS et scores HAD et fatigue plus élevés ; 40 % ont des TILE < 10 min	Critères d'hypermomnolence d'origine centrale présents chez seulement 15 % des patients avec SDEr
Gasà et al., 2013 [15]	Registre National Français	1047 patients sous PPC	ESS ; suiv 3–24 mois	13 %	ESS > 10 : 13 % (18 % si SDE pré-PPC). Facteurs : utilisation plus faible de la PPC, insuffisance cardiaque et SAHOS modéré	Exclus si PPC < 3/nuit, IAH résiduel ≥ 15/h, ou épisode dépressif majeur
Lau et al., 2013 [16]	Étude monocentrique observationnelle chez des patients avec SAHOS	Patients avec SAHOS modéré à sévère sous PPC observants (n = 37) et témoins sains (n = 27)	ESS, PSQI, BDI, POMS, FOSQ ; suiv > 3 mois (durée moyenne 18 mois)	30 %	30 % des patients avec SAHOS traité et 15 % des témoins ont une SDE	Déterminants de la SDEr non étudiés
Verbruggen et al., 2014 [17]	Étude monocentrique observationnelle chez des patients avec SAHOS	185 patients avec SAHOS sous OAM, 84 avec bonne efficacité	PSG, ESS ; 3 mois	32 %	SDEr chez 32 % des patients dont l'IAH est normalisé ; moins de stade N3 chez les patients avec SDEr	Facteurs de SDEr : ESS plus élevé et âge plus jeune avant traitement

Les études montrent que la SDE est présente chez 41 à 77 % des patients avec SAHOS au moment du diagnostic initial [45–49]. Les autres patients, non somnolents, ont des plaintes plus difficiles à quantifier : suffocations nocturnes, sensation de sommeil non réparateur, fatigue ou céphalées matinales, irritabilité, sensation de difficultés sur le plan cognitif et libido diminuée. La sévérité de la SDE initiale est faiblement corrélée à la sévérité de l'IAH [27] : la SDE est d'ailleurs plus importante chez un sujet jeune avec un IAH modéré que sévère, voir plus bas. La prévalence de la SDE initiale augmente faiblement (mais significativement) avec le jeune âge, le sexe féminin, un index de masse corporelle élevé, une efficacité de sommeil réduite, des symptômes dépressifs, et la présence d'un trouble dépressif et de douleurs chroniques [50]. Néanmoins, la SDE est le plus souvent réversible une fois que les évènements respiratoires (apnées, hypopnées, efforts respiratoires) sont corrigés par un traitement efficace. Les études prospectives et les essais randomisés comparant PPC ou OAM à un placebo montrent que la PPC diminue la SDE subjective (mesurée par l'échelle de somnolence d'Epworth) et objective (mesurée par le test de maintien d'éveil, TME ou le test

itératif de latence d'endormissement, TILE) chez les patients souffrant d'un SAHOS modéré à sévère [51]. La SDE baisse d'autant plus et plus vite sous PPC que le SAHOS était sévère et que la SDE était importante avant traitement.

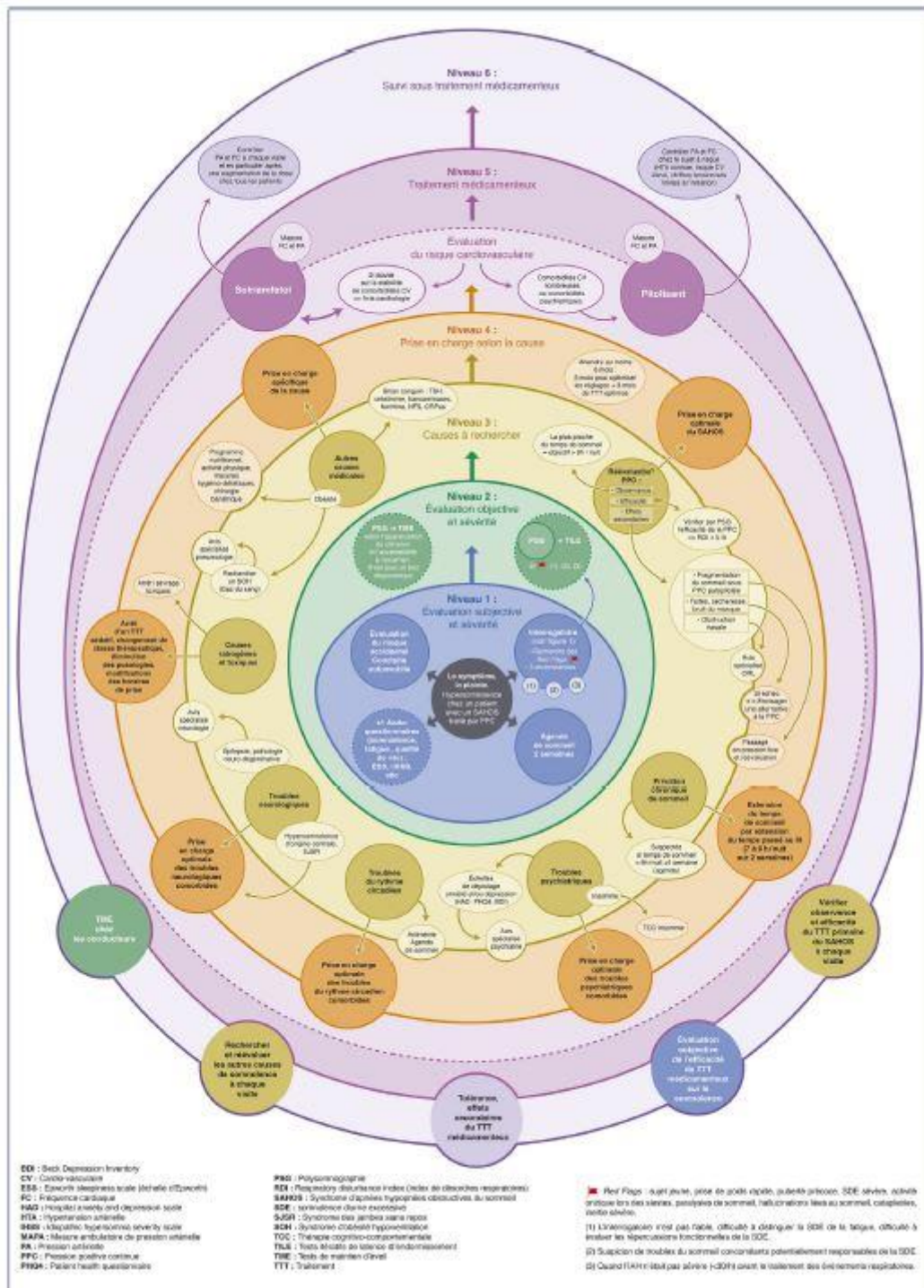


Figure 1. Procédure de prise en charge de la somnolence diurne excessive résiduelle du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) : une approche multidisciplinaire et intégrative. Six niveaux d'évaluation, de prise en charge et de suivi du patient avec une somnolence diurne excessive résiduelle (SDEr) dans un contexte de SAHOS traité par pression positive continue (PPC) sont présentés ici, de façon concentrique. Le point de départ est

la plainte du patient, l'hypersomnolence (au centre en noir). Puis successivement :— **Niveau 1** (en bleu) : l'évaluation subjective de l'hypersomnolence et de sa sévérité ; — **Niveau 2** (en vert) : l'évaluation objective de l'hypersomnolence et de sa sévérité ; — **Niveau 3** (en jaune) : les différentes causes à rechercher. Noter ici les tailles égales des différents cercles, les étiologies peuvent (et doivent) être recherchées simultanément par le somnologue ; — **Niveau 4** (en orange) : la prise en charge en fonction de la cause. Là encore les actions mises en place peuvent être simultanées ; — **Niveau 5** (en rose) : l'introduction éventuelle d'un traitement éveillant, après le bilan complet des niveaux 1, 2, 3, et la prise en charge, si nécessaire, du niveau 4. L'évaluation du risque cardiovasculaire fait partie intégrante de ce niveau ; — **Niveau 6** (en violet) : le suivi sous traitement médicamenteux. Noter pour cette dernière étape les 5 cercles de couleurs en bas (les couleurs renvoyant aux niveaux concernés), qui invitent le somnologue à reparcourir lors du suivi du patient les différentes étapes précédentes. Cette approche offre l'opportunité de ne pas être un arbre décisionnel associé un processus de raisonnement clinique linéaire, purement séquentiel et descendant, mais plutôt de suivre un processus de raisonnement clinique multidisciplinaire, intégratif et concentrique (« blob décisionnel »), où les niveaux se complètent les uns avec les autres et peuvent être réalisés simultanément, et de manière répétée et dynamique au cours du suivi.

La SDE peut cependant persister malgré la correction optimale des événements respiratoires : on parle alors de SDE résiduelle (SDEr) [11, 52]. Elle est définie le plus souvent par un score > 10/24 à l'échelle de somnolence d'Epworth. De rares études utilisent des seuils basés sur des mesures objectives. Il n'y a pas de consensus sur le délai post-appareillage au-delà duquel on évalue cette SDEr. Les auteurs de ces articles ne tiennent pas compte de la variabilité de la mesure de la SDE subjective d'un jour à l'autre, pourtant bien documentée en population générale [53, 54]. Ce paramètre devrait être pris en compte dans les futures études sur le sujet [5]. La prévalence de la SDEr varie largement entre les études, affectant entre 9 et 55 % des patients, selon la définition utilisée, et selon les causes potentielles de cette SDE (Tableau 1) [11, 52]. Par exemple, la SDE persistait après 6 mois chez 55 % de 208 patients correctement ventilés sous PPC dans une étude monocentrique [46]. D'autres études suggèrent que la prévalence de la SDEr est plus faible (< 20 %), et certains auteurs considèrent même qu'elle rejoint la prévalence de la SDE observée en population générale [9,16]. De nombreux facteurs sont associés à cette prévalence (Tableau 1) : les plus robustes sont l'âge jeune, la présence et la sévérité plus élevée de la SDE avant traitement, un IAH avant traitement plus bas, les comorbidités (troubles de l'humeur, diabète, maladies cardiovasculaires et douleurs chroniques) [46] et la durée d'utilisation de la PPC. Dans un essai randomisé récent, la douleur chronique et les symptômes dépressifs étaient associés à un risque plus important de SDEr, ainsi qu'une SDE présente avant traitement [50], un résultat confirmé dans d'autres études [11, 12, 17, 26, 50].

La prévalence de la SDEr est de 12 % à 55 % chez des patients utilisant suffisamment leur PPC (plus de 4 h/nuit pendant au moins 70 % des nuits) et diminue quand l'utilisation de la PPC augmente [13, 46, 49, 50, 52]. En général, la prévalence de la SDE est élevée les premiers mois de traitements et diminue ensuite. Ainsi, la prévalence de la SDEr diminue progressivement avec la durée de traitement par PPC : beaucoup d'études montrent une chute

de la SDEr entre le 1er et le 3e mois post-traitement, et certaines, plus prolongées, montrent encore une progression du bénéfice après 6 mois de PPC. Les résultats sont comparables chez les patients utilisant une OAM [17]. Pour la durée d'utilisation, les bénéfices en termes de SDEr sont déjà visibles à partir de 2 h d'utilisation moyenne de la PPC par nuit, et satisfaisants pour 4 h par nuit, puis la progression continue, pour atteindre un plateau entre 7 et 8 h par nuit [13, 50]. La prévalence de la SDEr diminue de moitié voire des trois quarts si les autres causes de somnolence sont éliminées [10, 11] : on parle alors plus volontiers de SDEr « inexplicée ». Ainsi, dans une cohorte française de 502 patients avec un SAHOS sévère suivis dans 37 centres, la SDEr était présente chez 12 % des patients malgré une bonne observance à la PPC, et chez 6 % des patients après la prise en compte de facteurs favorisants tels que des symptômes dépressifs, un syndrome des jambes sans repos et la prise de médicaments sédatifs [11]. La SDEr a souvent des explications cumulatives voire synergiques chez un individu donné.

De plus rares études ont caractérisé le phénotype clinique et électrophysiologique par polysomnographie (PSG) de nuit et prolongée sur 24 h, par TILE et par TME des patients avec SDEr inexplicée, chez lesquels un manque de sommeil, un épisode dépressif caractérisé, des symptômes de narcolepsie et la prise de médicaments sédatifs avaient été préalablement exclus. Ces patients sont plus fatigués et rapportent plus de symptômes dépressifs et de plaintes cognitives que les patients souffrant de SAHOS sans SDEr [14,19]. Les mesures objectives de la somnolence sont normales ou subnormales chez la moitié des patients souffrant de SDEr. Ainsi, la latence au TILE était normale (> 8 min) chez 90 % des patients avec SDEr inexplicée, et subnormale (< 10 min) chez 40 % dans une série française ; 95 % des patients avaient un temps de sommeil non allongé (< 11 h) en mesure prolongée sur 24 h [14]. Finalement, seuls 15 % des patients avec SDEr inexplicée avaient les critères d'une hypersomnolence d'origine centrale, malgré un score de somnolence d'Epworth élevé à 16/24. Avant l'inclusion dans un essai randomisé pour tester le modafinil, seuls 46 % de 50 patients japonais avec SDEr (score de somnolence d'Epworth > 10) avaient des valeurs anormalement basses au TME [20]. Dans une étude Américaine, 22 % des patients souffrant de SAHOS et traités par PPC avaient une latence moyenne anormale ($< 7,5$ min) au TILE, mais ils utilisaient moins (3,9 h/nuit) leur PPC que ceux qui normalisaient leur TILE [49]. Parmi 29 patients avec SDEr, la latence au TILE était anormale (< 8 min) chez 31 % et subnormale (8—11 min) chez 35 % [25]. Ceci suggère que la SDEr mesurée par le score d'Epworth surestime la somnolence en comparaison à des mesures objectives de celle-ci. De la même façon, la plainte mnésique quasi constante chez ces patients n'était pas non plus corroborée objectivement, car leurs performances aux tests d'attention, exécutifs et de mémoire étaient dans la norme [14]. Ceci pose le problème de l'existence d'un sous-groupe de patients « insatisfaits de leur état de santé » (sommeil, veille, cognition, humeur, énergie physique, énergie mentale) malgré une bonne ventilation, et dont le mal-être global n'a pas de marqueur objectif. Le sommeil de nuit des patients avec SDEr est souvent perçu comme non rafraîchissant : il comporte un peu moins de sommeil lent profond [14,17], et plus de mouvements périodiques des membres non éveillants. Il ne semble pas y avoir cependant de lien entre la présence de mouvements périodiques de jambes la nuit et la SDEr [7]. Les

résultats sont comparables chez les patients utilisant une OAM [17], mais il y a encore peu d'études sur ce sujet.

Points clés

- ***La SDE est un symptôme cardinal du SAHOS : elle est associée à un risque accidentel, une altération de la qualité de vie, des troubles de l'humeur, et des troubles cognitifs.***
- ***La SDE est souvent améliorée en corrigeant les évènements respiratoires (apnées et hypopnées, efforts respiratoires), mais peut parfois persister malgré un traitement optimal du SAHOS. On parle alors de SDE résiduelle (SDEr).***
- ***La SDEr évaluée subjectivement affecte 6 à 55 % des patients avec SAHOS traités par PPC, en particulier lors des premiers mois de traitement, puis tend à diminuer après 6 mois de traitement.***
- ***La SDEr diminue quand la durée d'utilisation nocturne de la PPC augmente. Dans le contexte de SDEr, la plainte de somnolence est rarement corrélée aux mesures objectives de la somnolence (TILE, TME) et les latences d'endormissement sont souvent normales.***
- ***Le risque de SDEr est plus important lorsque qu'une SDE était déjà présente et sévère avant le traitement par PPC.***
- ***Un âge plus jeune, un IAH plus bas au moment du diagnostic de SAHOS et certaines comorbidités (symptômes dépressifs, maladies cardiovasculaires, diabète, douleurs chroniques) sont des facteurs prédictifs de SDEr.***
- ***Les données sur la SDEr du SAHOS semblent comparables chez les patients utilisant une orthèse d'avancée mandibulaire (OAM), mais il y a encore peu d'études sur le sujet.***

Physiopathologie de la SDE résiduelle dans le SAHOS traité

Les mécanismes physiopathologiques de la SDEr dans le SAHOS traité demeurent à ce jour imparfaitement connus. Ils sont probablement multifactoriels. La SDEr peut tout simplement avoir une autre cause que le SAHOS, et être associée de façon fortuite à un IAH élevé : peu d'études de patients avec SDEr (comportant un bilan exhaustif à la recherche d'une autre cause de SDE) ont en effet dépassé le stade du questionnaire pour rechercher un trouble dépressif caractérisé par un entretien diagnostique psychiatrique, une insuffisance chronique de sommeil (en lien avec une mauvaise hygiène de sommeil ou un trouble circadien), une obstruction nasale à recrudescence nocturne (dans un contexte de rhinosinusite chronique) perturbant la respiration physiologique, une maladie chronique pourvoyeuse de fatigue et de somnolence (maladie inflammatoire), une altération du sommeil nocturne (mouvements périodiques de jambes, parasomnies de sommeil lent profond, fragmentation du sommeil par des douleurs, par du bruit, etc.) ou une hypersomnolence d'origine centrale. La corrélation

négative entre l'IAH au diagnostic et la présence d'une SDEr sous PPC est un argument indirect en faveur de cette hypothèse. Cette SDEr peut aussi caractériser un sous-groupe de patients souffrant d'un « mal-être » global, plus subjectif qu'objectif.

Les travaux de Kingshott et al. ont aussi démontré qu'il y avait peu de lien entre la somnolence objective et la fragmentation du sommeil (micro-éveils) chez les patients avec SAHOS ; seule une saturation basse en oxygène semblait faiblement corrélée à cette somnolence mesurée objectivement [55, 56].

Une hypothèse basée sur quelques études chez l'animal suggère que l'hypoxie intermittente chronique et la fragmentation du sommeil pourraient avoir induit, après des années sans traitement (le SAHOS évoluant souvent à bas bruit avant d'être identifié), des lésions oxydatives de certains neurones noradrénergiques et dopaminergiques impliqués dans les systèmes d'éveil ou dans les connexions entre régions cérébrales. Ces dommages pourraient être irréversibles, expliquant ainsi la persistance de la SDE après prise en charge du SAHOS. Ainsi, une exposition de 6 mois à une hypoxie intermittente chronique chez le rongeur est associée à une perte de 40 % de neurones monoaminergiques promoteurs de l'éveil [57], possiblement en lien avec une perte de substance blanche, une altération des neurones et de la microglie [58, 59]. De la même façon, après 4 semaines de fragmentation du sommeil, des dommages neuronaux ont été retrouvés dans des zones promotrices de l'éveil [60]. Cependant chez l'homme, les données sont peu nombreuses. Quelques études ont exploré par IRM cérébrale structurale et de diffusion des patients souffrant de SAHOS. Une seule étude d'IRM de diffusion a montré des altérations de la substance blanche chez des patients avec un SAHOS et SDEr, mais ceux-ci étaient traités depuis peu [22]. Les patients avec hypertension artérielle étaient exclus de cette étude, un facteur confondant potentiel important à considérer dans ces études d'imagerie. Les altérations de la substance blanche observées avant et après 3 mois de traitement par PPC disparaissaient complètement après 12 mois de traitement [61], suggérant qu'il s'agissait d'altérations réversibles du signal d'IRM de diffusion, sensible aux mouvements de l'eau dans le tissu cérébral et à la pression osmotique. Ceci incite à rester prudent et ne pas sur-interpréter ces données d'IRM de diffusion dans le SAHOS. Le rôle des dommages hypoxiques intermittents dans la pathogénie de la SDEr reste donc à prouver. En effet, la saturation en oxygène nocturne moyenne plus basse pendant le sommeil (mais pas l'IAH ni l'index de désaturation) prédit chez 775 personnes issues de la population générale la réduction du volume en IRM du complexe amygdale-hippocampe, du thalamus, des noyaux gris centraux et du cortex frontopariétal [62]. Finalement, ces résultats suggèrent aussi de « donner du temps » (12 mois dans cette étude) à la PPC pour qu'elle démontre complètement son bénéfice.

Points clés

• *L'origine très probablement multifactorielle de la SDE résiduelle dans le SAHOS rend son étude physiopathologique difficile.*

• *Une hypothèse basée sur des modèles animaux suggère que certains cas de SDEr dans le SAHOS résultent des conséquences d'une exposition à une hypoxie intermittente chronique et à une fragmentation du sommeil, qui induiraient des dommages oxydatifs irréversibles au niveau de certains neurones et circuits neuronaux noradrénergiques et dopaminergiques contrôlant l'éveil.*

Évaluation de la SDE dans le SAHOS Définition de la somnolence

La Classification Internationale des Troubles du Sommeil (ICSD-3-TR) [63] définit la SDE comme l'incapacité à rester éveillé et alerte pendant la journée, ce qui entraîne des périodes de besoin irrépissible de sommeil ou des épisodes involontaires de somnolence ou de sommeil.

L'hypersomnolence comporte plusieurs composantes, à des degrés divers [64] : la SDE, l'allongement du temps de sommeil (quantité excessive de sommeil de nuit et de jour) ainsi que des symptômes traduisant des états hybrides entre veille et sommeil lent ou sommeil paradoxal (par exemple : inertie au réveil, comportements automatiques, ralentissement psychomoteur, erreurs d'inattention, hallucinations, paralysie du sommeil) [65]. Ainsi, on sait depuis peu que chez une personne apparemment éveillée, les yeux ouverts et réalisant une tâche cognitive, il peut exister des ondes lentes dans une région cérébrale donnée, qui pourraient être selon certains auteurs du « sommeil local ». Cette condition impacte les performances cognitives, le comportement (ralenti, impulsif) et l'expérience mentale (focalisée, « blanc mental », vagabondage de la pensée) [66]. Dans cet article nous évoquerons une seule composante de l'hypersomnolence, la SDE, qui fait l'objet du plus grand nombre d'études publiées dans le SAHOS ; cependant les futures études pourraient et devraient s'intéresser aux autres composantes de ce symptôme [67]. Un numéro spécial de la *Revue Médecine du Sommeil* [68] est consacré aux différentes approches de la somnolence pathologique, dans ses aspects conceptuels et ses outils de mesure. Un des articles décrit en particulier la diversité des caractéristiques sémiologiques appartenant aux différentes dimensions de l'hypersomnolence [69]. La SDE se manifeste par des endormissements (états transitoires allant et venant à l'échelle de la seconde [70]) plus ou moins volontaires dans les situations calmes, passives et lors des tâches monotones. La SDE peut s'associer à une altération des performances cognitives, avec notamment des difficultés attentionnelles ou un manque de réactivité [71], partageant ainsi des caractéristiques communes avec la fatigue, ces dimensions étant souvent en partie intriquées et difficilement individualisables dans des questionnaires [69].

Pourtant, il est capital de bien distinguer la SDE de la **fatigue**, car le bilan et la prise en charge sont différents. La fatigue peut être définie comme la plainte d'un épuisement physique ou mental (conduisant à une réduction des performances cognitives et comportementales), associée à des difficultés à initier ou maintenir des activités volontaires, mais qui ne sont pas

améliorées de façon significative par l'augmentation du repos ou du sommeil [72]. Le clinicien détecte cet épuisement en posant des questions sur la baisse de capacité à réaliser des tâches physiques, comme le ménage, faire son lit, marcher, le besoin de repos, de s'allonger et de fermer les yeux, même sans dormir. Ce symptôme d'épuisement est fréquent dans des pathologies comme les troubles dépressifs, la sclérose en plaque, les cancers, et dans le trouble insomnie. Il est cardinal dans un groupe de pathologies aux contours nosologiques changeants : syndrome de fatigue chronique, sans ou avec douleurs de type fibro-myalgique (appelé alors « encéphalomyélite myalgique »), myofasciite à macrophage et fatigue persistante prolongée après une infection par Borréliose (« maladie de Lyme chronique ») ou par SARS-CoV-2 (« Covid long ») [73]. Une composante psychologique peut aussi exister dans la fatigue. Enfin la fatigue peut parfois accompagner la SDE, et en accentuer le handicap et le retentissement [72].

L'apathie est un autre symptôme parfois confondu avec la SDE : il désigne une absence d'énergie ou de motivation, souvent associée à une réduction des affects. Les personnes avec une apathie ont une franche réduction de leurs activités et moins d'initiatives spontanées. L'apathie peut être associée à une clinophilie, qui est la recherche parfois permanente de la position allongée, avec allongement du temps passé au lit sans dormir, et qui ne doit pas être confondue avec de la SDE. Des symptômes d'apathie associés à une diminution de l'humeur peuvent être retrouvés dans le trouble dépressif caractérisé. L'apathie est aussi un symptôme chez les patients atteints de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et les démences [74]. La complexité de l'évaluation de la SDE réside dans la possibilité qu'elle soit associée à de la fatigue, de l'apathie, de la diminution de l'humeur et de la clinophilie. La combinaison de ces symptômes en accentue le handicap et ne doit pas faire sous-estimer la SDE dans ces contextes.

Dans certains cas, la SDE est évidente à l'interrogatoire, gênant l'activité professionnelle, la vie quotidienne et la conduite automobile. Elle peut être observable à l'entretien : bâillements, clignements des yeux, ralentissement de la conversation, roulement des globes oculaires, patient qui s'endort devant le médecin ou en salle d'attente, ou au contraire logorrhée et débit verbal très rapide comme une contremesure pour rester éveillé. Le patient peut s'en plaindre spontanément. D'autres fois, la SDE est plus discrète : le médecin doit alors savoir la dépister. Certains patients peuvent très bien s'adapter à leur SDE, en développant des stratégies d'évitement ou de lutte, d'autant plus qu'elle s'est installée progressivement sur des années. Enfin, d'autres ne perçoivent pas du tout leur SDE [75], les rendant dangereux pour eux-mêmes et pour les autres, notamment au volant.

- Age de début des symptômes et chronologie par rapport au diagnostic et à la mise en place du traitement du SAHOS
 - Facteur déclenchant éventuel : vaccin, infection, « burn-out », changements d'horaires de sommeil
 - Rythme veille-sommeil habituel, semaine et week-end : heure de coucher, de lever, latence d'endormissement, nombre d'éveils nocturnes et leur durée. Compléter avec un [agenda de sommeil](#).
 - Liste complète des traitements médicamenteux, en particulier sédatifs : doses et horaires de prise
 - Consommation d'alcool, cannabis, substances psychotropes, tabac, café (**TABLE 3**) : quantité et horaires de prise
 - **Hypersomnolence :**
 - **Somnolence diurne excessive (SDE), sémiologie**
 - Être attentif au *verbatim* du patient concernant sa plainte : « envie de dormir », « yeux qui piquent », « endormissements », « manque d'énergie », « fatigue », « difficultés de concentration », « épuisement », « sensation de sommeil non réparateur », etc.
 - Rechercher des accès de sommeil diurnes, utiliser l'agenda de sommeil: nombre, durée, horaires de survenue, circonstances : activités monotones, situation de passivité ou non, siestes programmées, caractère irrésistible, caractère rafraichissant ou récupérateur, activité onirique associée, comportements automatiques (notamment quand le patient lutte contre la SDE ; ces comportements sont des manifestations sévères de la SDE, états altérés de conscience où il peut accomplir des actes plus ou moins complexes, avec une amnésie partielle ou complète)
 - Conséquences : difficultés de concentration, de mémoire, manque de réactivité, altération de la qualité de vie
 - **Durée excessive de sommeil** de nuit et de jour sur les 24h : temps total de sommeil rapporté en moyenne en semaine et le week-end, à calculer avec un [agenda de sommeil](#).
 - **Inertie du réveil** : altérations des performances cognitives et/ou physique après le réveil, temps excessif pour retrouver un fonctionnement cognitif normal, au maximum ivresse du sommeil avec impossibilité de se réveiller seul, confusion mentale au réveil
 - **Sévérité de l'hypersomnolence** : dangerosité, caractère irrésistible des accès de sommeil dans certaines circonstances, notamment à la conduite automobile, antécédents d'accidents ou de presque-accidents *, métier à risque (conducteurs), absence de perception de la SDE (rapportée par l'entourage, ou mise en évidence lors d'un accident), comportements automatiques, ivresse du sommeil, handicap important, score d'Epworth >15
- **Signes d'alerte (« Red Flags »)** qui doivent faire évoquer une hypersomnolence d'origine centrale **: sujet jeune (enfants, adolescents et jeunes adultes), prise de poids rapide, puberté précoce, activité onirique lors des siestes, paralysies de sommeil, hallucinations hypnagogiques (à l'endormissement), hypnopompiques (au réveil), cataplexies, SDE sévère, inertie sévère. Pour en savoir plus sur ces symptômes, voir le [Protocole National de Diagnostic et de Soins \(PNDS\) Narcolepsies](#).
- Comorbidités : psychiatriques, somatiques. Rechercher les causes (**TABLE 2**).
- * Question à poser : « Au cours de l'année précédente, avez-vous expérimenté au moins un épisode de somnolence sévère au volant rendant la conduite difficile ou vous obligeant à vous arrêter ? »
- ** Adresser le patient pour évaluation en centre de Référence ou de Compétence Hypersomnies Rares : [Liste des Centres de Référence](#) ou [Liste des Centres de Compétence](#)

Figure 2. Vignette. Éléments à recueillir à l'interrogatoire lors du bilan de l'hypersomnolence dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Les hyperliens: [Agenda de sommeil](#), [Liste des Centres de Référence](#), [Liste des Centres de Compétence](#).

Évaluation subjective de la somnolence

Interrogatoire

Plusieurs outils de dépistage validés sont disponibles, mais ne remplacent pas un interrogatoire complet et détaillé. Il faut en effet, avant tout examen complémentaire, prendre le temps en entretien de bien caractériser la plainte, le contexte, l'environnement et le rythme de sommeil du patient. Les différents éléments à recueillir à l'interrogatoire lors du bilan d'une hypersomnolence dans un contexte de SAHOS sont listés dans la Fig. 2.

Agenda de sommeil

L'agenda de veille et de sommeil est un outil utile et facile d'utilisation. C'est une grille sur laquelle le patient rapporte chaque jour, pendant 2 à 3 semaines d'affilée, ses horaires de coucher, de lever, son temps de sommeil estimé, ses éveils nocturnes, ses siestes et ses accès de somnolence la journée. L'agenda permet de calculer le temps moyen de sommeil/24 h, l'efficacité de sommeil, de dépister une insuffisance chronique de sommeil, ou à l'inverse un allongement du temps de sommeil, d'identifier des erreurs d'hygiène de sommeil et une clinophilie. Il est particulièrement utile quand le patient a un rythme de sommeil très irrégulier ou que l'interrogatoire n'est pas fiable. Il faut cependant prendre le temps d'expliquer au patient comment le remplir, puis l'analyser ensuite avec lui. Le réseau Morphée propose un agenda, accompagné d'une fiche explicative (Agenda de Vigilance et de Sommeil). Dans le contexte du SAHOS traité par PPC, le rapport d'observance fournit une indication indirecte, partielle de l'agenda de sommeil nocturne, qu'il est très utile de regarder : au-delà de l'observance à la PPC, il permet d'identifier les rythmes irréguliers et les éveils nocturnes (Fig. 3). Enfin, de plus en plus de patients portent des montres et objets connectés mesurant les rythmes activité/repos. Ces données peuvent être utiles au somnologue, mais elles restent un reflet indirect et imprécis des rythmes veille/sommeil ; ces outils sont d'ailleurs encore peu validés dans le contexte du SAHOS.

Auto-questionnaires

Les principaux outils de mesures validés de la SDE sont détaillés dans une revue récente [69]. Parmi les échelles d'évaluation, certaines mesurent la somnolence instantanée (Karolinska, Stanford et échelle visuelle analogique), mais elles sont plutôt réservées aux protocoles expérimentaux et n'ont pas leur utilité dans la démarche présentée ici. Les autres échelles, que nous détaillons ci-après, mesurent l'hypersomnolence et ses composantes sur une période beaucoup plus longue (semaine, mois). L'échelle de somnolence d'Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) est la plus largement utilisée en médecine du sommeil et donc la mieux étudiée [76]. Cet auto-questionnaire, coté de 0 à 24, évalue la propension du sujet à s'assoupir pendant la journée dans 8 situations de la vie quotidienne, chacune selon un score allant de 0 (« aucun risque de somnoler ») à 3 (« fort risque de somnoler »). La cohérence interne de cette échelle est globalement satisfaisante, de même que sa sensibilité au changement et sa fiabilité test/retest [77]. Elle peut servir d'échelle de dépistage (score anormal > 10) ou bien d'échelle de sévérité, pour quantifier et suivre la SDE en situation clinique. Un médecin du sommeil qui utilise l'ESS doit cependant en connaître les limites [78,79]. Le patient peut avoir des difficultés à comprendre les items (et notamment à bien distinguer fatigue et somnolence) ou n'avoir pas rencontré récemment la situation proposée (ex : conduite, cinéma, théâtre, réunion) : il doit alors s'imaginer la situation. La question 8 (« somnolence en voiture, le temps d'un embouteillage ou d'un feu rouge ») ne précise volontairement pas si le patient est conducteur ou passager, pour pouvoir être posée aux non-conducteurs : il faut donc lui fournir des explications. Cette échelle ne précise pas non plus si le risque de s'endormir est volontaire ou non. Certains patients sont incapables d'apprécier leur SDE et d'autres peuvent falsifier leurs réponses dans un contexte d'enjeux professionnels. Enfin il existe peu de corrélation entre les scores à l'ESS et les latences

d'endormissement objectives (voir section *Évaluation objective de la somnolence*) ou le risque accidentel, d'où l'intérêt d'utiliser des échelles spécifiquement dédiées au risque accidentel (voir ci-après). La variabilité d'un jour à l'autre ou d'une consultation à l'autre ne devrait pas excéder 2 points du score : au-delà, on peut se poser des questions sur sa fiabilité chez ceux qui le remplissent. C'est pourquoi **nous conseillons de la mesurer à plusieurs reprises avant** de décider de proposer un bilan extensif de SDE ou un traitement. De plus, cette échelle ne devrait jamais être utilisée seule, mais toujours associée à un interrogatoire détaillé du patient, et en cas de doute, de son entourage. Comme elle explore surtout les situations passives, l'ESS est souvent complétée dans les centres de référence par l'échelle de somnolence en situation active [80], qui évalue le risque de somnoler de 0 à 3 dans 4 situations actives : sur la route en conduisant, pendant le repas en mangeant, en travaillant et en exerçant une activité domestique habituelle (bricolage, ménage, etc.) : un score > 1/12 est anormal.

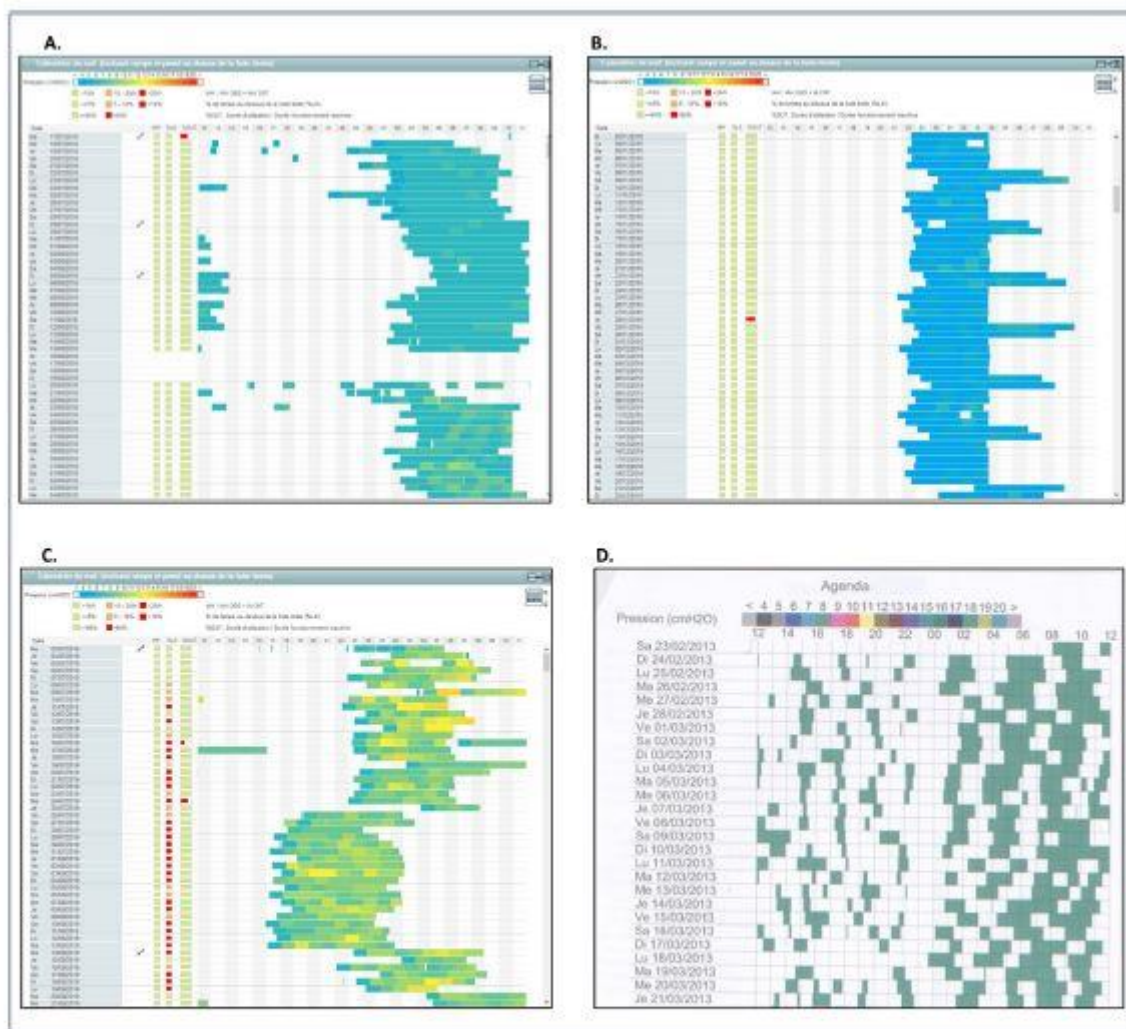


Figure 3. Illustrations: exemples de rapports d'observance de la pression positive continue (PPC) dans un contexte de syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) traité. Ces rapports peuvent fournir une indication indirecte de l'agenda de sommeil nocturne, et permettre d'identifier entre autres des rythmes veille-sommeil irréguliers, une insuffisance chronique de sommeil, des éveils nocturnes. **A.** Noter un décalage de phase progressif de l'horaire de coucher jour après jour, associé à un possible allongement du temps de sommeil. **B.** Noter un lever très tôt en semaine, puis un rebond de sommeil de récupération les week-ends : une privation chronique de sommeil est probable. **C.** Noter une irrégularité des rythmes veille-sommeil les 3 premières semaines, puis une nette avance de phase les 2 semaines suivantes (en lien ici avec un travail posté). **D.** Ce rapport est celui d'une patiente souffrant de narcolepsie de type 1, comorbide d'un SAHOS traité par PPC. Noter les multiples et courts accès de sommeil diurne (avec utilisation de la PPC), puis le sommeil de nuit fragmenté avec de nombreux éveils.

D'autres échelles que l'Epworth ?

Un outil psychométrique validé permet d'évaluer les différentes composantes de l'hypersomnolence (SDE, allongement du temps sommeil de nuit et de jour, inertie du réveil), leur fréquence, leur durée, et leur retentissement. Il s'agit de l'échelle de sévérité de l'hypersomnie idiopathique (Idiopathic Hypersomnia Severity Scale [IHSS]) [81], validée en français. Cet auto-questionnaire a été initialement développé pour le suivi des patients atteints de cette maladie rare, mais pourrait avoir une utilité clinique ou dans de futures études pour une évaluation standardisée plus large de l'hypersomnolence. L'Hypersomnia Severity Index (HSI) est une autre échelle validée chez des patients avec pathologies psychiatriques, en cours de validation en français [82,83]. Par ailleurs, le Sleep Inertia Questionnaire (SIQ) explore l'inertie en 4 sous-dimensions : physiologique, cognitive, émotionnelle et comportementale [84]. D'autres auto-questionnaires d'évaluation de la SDE peuvent être cités [67,69], mais ces échelles sont peu utilisées, leurs propriétés psychométriques peu validées et les liens à des mesures objectives de la vigilance n'ont pas été étudiés. La Resistance to Sleepiness Scale évalue la propension volontaire et involontaire à l'endormissement, dans des situations où celui-ci est approprié ou non [85]. Le Toronto Hospital Alertness Test (THAT) évalue des états cognitifs en rapport avec la vigilance, et le ZOGIM-A s'intéresse aux conséquences fonctionnelles de la somnolence [86]. Enfin, dans des questionnaires évaluant la qualité globale du sommeil, on peut retrouver des questions relatives à la SDE et ses conséquences : par exemple le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [87] évalue les habitudes et la qualité de sommeil sur le dernier mois et comporte deux questions sur la SDE. Le Leeds Sleep Evaluation Questionnaire inclue des items sur la qualité de l'éveil [88].

Évaluation du risque accidentel

Les échelles d'évaluation de la somnolence, et en particulier l'ESS sont inconstamment corrélées au risque accidentel [89]. Il faut donc interroger le patient directement sur sa somnolence au volant. Les auteurs de ce consensus recommandent qu'une question au moins soit posée systématiquement. Par exemple, une réponse affirmative à la question : « Au cours de l'année précédente, avez-vous expérimenté au moins un épisode de somnolence sévère au volant rendant la conduite difficile ou vous obligeant à vous arrêter ? », est associée à un risque majoré d'accident de la route [90] (voir section *Conséquences médico-légales, conduite*). Une échelle spécifique de mesure du risque accidentel attribuable à la somnolence vient d'être publiée, la Bordeaux Sleepiness Scale (BOSS) [91]. Elle permet de quantifier de façon simple le risque survenue de presque-accidents ou d'accidents liés à la somnolence au volant.

Échelles de fatigue et d'apathie

Si l'hypersomnolence est de mieux en mieux définie par les experts du sommeil, la **fatigue**, quant à elle, reste un concept flou et mal caractérisé, dont l'évaluation standardisée est complexe et sujette à controverse. Elle fait pourtant partie des symptômes listés dans les critères AASM pour le diagnostic du SAHOS [63] et diminue après prise en charge par PPC

dans le SAHOS [92], d'autant plus que l'observance et la durée d'utilisation de la PPC ont été longues [93,94]. Il n'existe pas moins d'une trentaine d'échelles d'évaluation de ce symptôme [95,96]. Pour n'en citer que quelques-unes : l'échelle de fatigue de Pichot, de Chalder, la Fatigue Assessment Scale (FAS), la Fatigue Severity Scale (FSS), la Multidimensional Fatigue Symptom Inventory, short-form (MFSI-sf) et le Brief Fatigue Inventory. Les échelles de Pichot et de Chalder sont parmi les plus utilisées dans les études en médecine du sommeil. Les scores sont souvent colinéaires aux scores de somnolence mais aussi de symptômes dépressifs [52]. Il n'existe pas à ce jour d'outil d'évaluation objective de la fatigue. Concernant l'apathie, l'évaluation standardisée est surtout réalisée en médecine neurologique du sommeil, où l'échelle d'apathie de Starkstein est utilisée. L'Apathie Evaluation Scale (AES) est aussi utilisée dans ce domaine [97].

Échelles de qualité de vie

Les notions de qualité de vie altérée par la SDE, de conséquences et de handicap généré par celle-ci peuvent être évaluées au moyen d'échelles validées. Certains de ces auto-questionnaires concernent directement la SDE, comme l'échelle Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), qui évalue l'impact de la somnolence et de la fatigue sur les activités de la vie quotidienne et sur la qualité de vie. Il existe une version longue de la FOSQ (30 items) et une version courte (10 items) [98]. D'autres échelles ne concernent pas directement la SDE subjective, mais la qualité de vie en général : parmi les plus connues, on peut citer l'Euro quality-of-life (EuroQoL) questionnaire [99] et la SF-36 [100]. Leur place dans le bilan d'une SDE en pratique clinique n'est pas clairement définie, car elles sont souvent peu spécifiques. Cependant, certaines sont utilisées comme critères de réponse au traitement dans les essais thérapeutiques évaluant l'efficacité des molécules éveillantes dans la SDEr. En pratique clinique, le médecin peut simplement demander au patient si sa SDE retentit sur sa vie quotidienne et le gêne dans sa vie familiale, professionnelle et sociale.

Points clés — Recommandations Dans le cadre du bilan de la SDEr d'un patient avec SAHOS

•Il est recommandé de réaliser un interrogatoire complet et détaillé (Fig. 2) ;•Il est recommandé de faire réaliser au patient un agenda du sommeil, idéalement pendant 2 semaines(incluant 1 ou 2 week-ends), avant d'envisager un traitement éveillant ;

•Il est proposé d'utiliser des outils de dépistage validés (auto-questionnaires) en complément, mais ceux-ci ne remplacent en rien l'interrogatoire ni l'agenda du sommeil ;

•Concernant l'échelle de somnolence d'Epworth (et les échelles subjectives de SDE)

◦Il est recommandé de ne pas les utiliser seules dans le bilan,

◦Il est recommandé de ne pas introduire un traitement éveillant d'emblée, quels que soient les scores aux échelles, et même si ces scores sont élevés,

◦Il est recommandé de répéter les évaluations dans le temps, de ne pas se contenter d'une seule mesure

•Il est recommandé d'évaluer systématiquement le risque d'accident lors de la conduite automobile, en lien avec la SDE. Pour cela il est proposé de poser une question précise sur ce risque1, ou de s'appuyer sur des échelles spécifiques comme l'échelle BOSS [91];

•La fatigue, l'apathie et la clinophilie sont des symptômes qualitativement différents de la SDE, mais qui peuvent y être associés et en aggraver le handicap. Il est recommandé d'évaluer systématiquement ces symptômes, au minimum par l'interrogatoire ; et il est possible d'utiliser des auto-questionnaires spécifiques ;•Il est proposé d'évaluer le handicap et l'altération de qualité de vie liés à la SDE, afin d'en évaluer la sévérité puis la réversibilité/l'amélioration sous traitement.

1« Au cours de l'année précédente, avez-vous expérimenté au moins un épisode de somnolence sévère au volant rendant la conduite difficile ou vous obligeant à vous arrêter ? ».

Évaluation objective de la somnolence

Plusieurs tests sont disponibles pour objectiver une somnolence, un allongement du temps de sommeil ou des troubles de vigilance. Ils sont brièvement détaillés ci-après.

Mesure de la somnolence

Les deux mesures objectives de la SDE réalisées en routine clinique dans les centres du sommeil sont les tests itératifs de latence d'endormissement (TILE), qui mesurent la propension à s'endormir, et les tests de maintien d'éveil (TME) qui mesurent la capacité à rester éveillé. Des recommandations de bonne pratiques cliniques pour la réalisation de ces2 tests ont été publiées par la SFRMS (Fig. 4), et récemment les recommandations de l'AASM pour leur réalisation ont été actualisées [101].

Le TILE représente aujourd'hui l'examen de référence pour la mesure objective de la somnolence et la propension à s'endormir (Fig. 4). Il a été d'abord validé chez des sujets en privation de sommeil, puis utilisé pour le diagnostic de narcolepsie et enfin s'est appliqué au bilan de toute forme de SDE. Il mesure la tendance diurne à s'endormir à horaires fixes toutes les 2 h, et recherche la présence d'endormissements anormaux en sommeil paradoxal (dans les 15 min suivant la 1ère époque de sommeil) [102]. Dans le cas de la SDEr, le patient doit porter sa PPC ou son OAM à chaque sieste [101]. Une somnolence anormale correspond à une latence moyenne inférieure ou égale à 8 min. Il est important de recueillir à la fin de chaque test si le sujet pense s'être endormi ou pas, ce qui donne une indication sur sa capacité à percevoir sa propre somnolence. Ce test n'est que peu influencé par la motivation des sujets, et possède une certaine valeur prédictive dans la survenue d'accidents [103]. L'enregistrement PSG de la nuit précédant le TILE est obligatoire : il sert à valider qu'il y a eu au moins 6 h de sommeil et que les événements respiratoires sont bien corrigés, après avoir vérifié la ventilation du sujet sur la carte mémoire/les données de télésuivi de la PPC pendant une période d'au moins 28 jours avant le TILE. Le TILE est performant pour détecter la narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique à temps de sommeil non allongé. Il est perturbé (faux positifs et faux négatifs possibles) par le travail posté et la prise ou le sevrage récent de psychotropes [104]. Une étude française a montré qu'il était souvent normal chez des patients avec une SDEr évalués en Centre de Référence Hypersomnies rares [14].

La liste des centres du sommeil en France agréés par la SFRMS pour la réalisation des TILE et des TME est disponible via ce lien : [Centres agréés SFRMS](#). Les conditions de réalisation sont standardisées et doivent être respectées pour garantir une interprétation correcte de ces tests.

o **Test itératif de latence d'endormissement (TILE) :** [RECO TILE](#)

Le TILE est l'examen de référence pour l'évaluation diagnostique de la SDE. C'est une mesure objective et validée utilisée pour mesurer la capacité à s'endormir allongé dans un lit dans l'obscurité. Ce test est composé de 5 périodes de 20 min, espacées de 2h. **Le patient a pour consigne de ne pas lutter contre le sommeil.** Chacun des 5 tests est interrompu au bout de 20 min si le patient ne dort pas. Chacun des 5 tests est prolongé de 15 min à partir de la 1^{ère} époque de sommeil de n'importe quel stade (une époque = 30 secondes). On mesure la latence d'endormissement moyenne sur les 5 sessions : somnolence pathologique si inférieure ou égale à 8 min, ce test ayant été développé initialement spécifiquement pour diagnostiquer la narcolepsie. On identifie aussi la présence ou non d'un endormissement en sommeil paradoxal (c'est-à-dire la survenue de sommeil paradoxal dans les 15 min suivant la 1^{ère} époque de sommeil). Les patients traités pour SAHOS doivent être sous PPC ou OAM pendant les tests, selon les recommandations actuelles.

Conditions de réalisation du test : dans un laboratoire du sommeil, sous surveillance, sans aucun traitement médicamenteux pouvant avoir une influence sur le sommeil (**TABLE 3**), et après une nuit de sommeil enregistrée avec au moins 6h de sommeil (sous PPC ou OAM), dans de bonnes conditions (par exemple : pas d'utilisation d'écrans, téléphones, tablette ou autres appareils électroniques pendant la nuit ni pendant les tests). Les patients ne doivent pas dormir entre les tests. Ils ne doivent pas consommer de café, de thé ou autre boisson énergisante, ni pratiquer d'activité physique durant l'hospitalisation.

o **Test de maintien d'éveil (TME) :** [RECO TME](#)

Le TME est une mesure objective et validée utilisée pour mesurer la SDE chez les patients. Il évalue leur capacité à rester éveillés dans une situation soporifique : assis dans un lit ou un fauteuil dans une chambre semi-obscurité durant une période de 40 min. **Le patient a pour consigne de rester éveillé.** Il ne porte pas sa PPC ou OAM pendant la journée de test *. Quatre sessions sont réalisées dans la journée, chacune espacée de 2h. Ces sessions sont interrompues dès la première époque de sommeil. On mesure la latence d'endormissement moyenne sur les 4 sessions. Les seuils suivants sont proposés (associés au jugement clinique): latence moyenne >33 min : apte à la conduite professionnelle, >19 min : apte à la conduite d'un véhicule personnel, inférieure ou égale à 19 min : sur-risque d'accident de la route.

Conditions de réalisation du test : dans un laboratoire du sommeil, sous surveillance, de préférence après une nuit de sommeil enregistrée (mais non obligatoire *). La nuit précédente, les patients avec un SAHOS et une SDEr doivent avoir utilisé leur PPC ou leur OAM. Les patients ont aussi pour consigne de ne pas dormir entre les tests. Le TME peut être réalisé avec un traitement médicamenteux éveillant *, pour en contrôler l'efficacité objectivement.

* Contrairement au TILE

Figure 4. Vignette. Recommandations Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS) de bonnes pratiques cliniques pour la réalisation des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) et des tests de maintien d'éveil (TME). Les hyperliens; Centres agréés SFRMS, RECO TILE, RECO TME.

Le TME mesure la capacité du sujet à résister à l'endormissement, et peut donc aussi être classé parmi les outils de mesure de la vigilance (Fig. 4). Il n'est pas, contrairement au TILE, un test diagnostique. Le TME consiste à résister au sommeil pendant 4 périodes diurnes de 40 min en conditions standardisées. Il n'y a pas de consensus clair sur la latence moyenne considérée comme non pathologique, et plusieurs seuils sont utilisés, qui vont dépendre des exigences (conduite professionnelle ou non), mais aussi du jugement clinique et du contexte. On peut considérer comme à fort risque accidentel un patient avec une latence moyenne d'endormissement à 19 min, et un risque accidentel réel entre 19 et 33 minutes [104]. Il est

important également de recueillir à la fin de chaque test si le sujet pense s'être endormi ou pas, ce qui donne une indication sur sa capacité à percevoir sa propre somnolence. Il existe aussi une composante motivationnelle (et donc potentiellement falsifiable) dont le médecin doit tenir compte pour l'interprétation de ce test. Le TME est utilisé lorsque la SDE constitue un problème de sécurité publique ou personnelle, ou pour évaluer la réponse au traitement (PPC, OAM, molécules éveillantes) chez des patients somnolents. En France, le TME est un test médico-légal nécessaire pour la reprise de la conduite des conducteurs professionnels, et en particulier ceux qui sont prise en charge pour une hypersomnolence, par l'arrêté du 18 décembre 2015, actualisé le 28 mars 2022 (Arrêté 28 mars 22) (voir section *Conséquences médico-légales, conduite*). Le TME est aussi utilisé en pratique clinique pour mesurer l'efficacité d'une prise en charge, indépendamment de l'aspect réglementaire. Les résultats des TILE et TME pour les mêmes sujets ne sont pas toujours concordants (discordance pour environ 30 % des sujets) [101].

D'autres mesures telles que la pupillométrie ou les potentiels évoqués sont réservées au domaine de la recherche et n'ont actuellement pas leur place dans le bilan de la SDEr du patient avec SAHOS.

Tableau 2 (Suite)				
Causes	Détails	Dépistage	Commentaires	Prise en charge
Hypersomnolences d'origine centrale	Narcolepsie de type 1 et 2, hypersomnie idiopathique, syndrome de Kleine-Levin, hypersomnolence d'origine centrale secondaires à des maladies neurologiques : maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, traumatisme crânien, myopathie de Steinert ^c , sclérose en plaque, syndrome de Prader-Willi ^e , craniopharyngiome ^e , tumeurs cérébrales, hypersomnies post-virales ^d	Interrogatoire, polysomnographie et TILE, bilan de sommeil prolongé en Centre de référence ou de compétence maladies rares, imagerie cérébrale si nécessaire	Ces pathologies sont rares mais leur délai diagnostique est encore trop long en France : il s'agit donc de ne pas passer à côté d'un tel diagnostic. Le score d'Epworth est souvent > 15/24, mais pas toujours. Environ 1/3 des patients narcoleptiques sont obèses : on peut donc facilement penser au SAHOS avant de penser à la narcolepsie	Bilan et prise en charge en Centre de référence ou de compétence national narcolepsies et hypersomnies rares : adresser le patient à Liste des Centres de Référence ou Liste des Centres de Compétence
Autres causes médicales	Troubles métaboliques ou endocriniens (obésité, hypothyroïdie, diabète) insuffisance rénale ou hépatique, pathologies inflammatoires chroniques, cancers, douleurs chroniques qui fragmentent le sommeil, obstruction nasale nocturne, rhinosinusite chronique	Interrogatoire, examen clinique et bilan par un spécialiste Un bilan sanguin minimal (TSH, créatinine, transaminases, ferritine, numération formule sanguine, bicarbonates et CRPus) est conseillé	Beaucoup de pathologies médicales peuvent être associées à la somnolence, mais l'imputabilité n'est pas toujours évidente. Dans tous les cas, la prise en charge de ces pathologies doit être optimisée lors du bilan d'une plainte de SDE. Un des exemples le plus parlant est l'obésité, comorbidité très fréquente du SAHOS, et associée à la SDE, indépendamment du SAHOS. Une prise en charge globale est toujours indispensable (règles hygiéno-diététiques, activité physique), et dans certains cas la chirurgie bariatrique doit être envisagée	Prise en charge spécifique du trouble

BDI-II : Beck Depression Inventory Version II ; HAD : Hospital Anxiety and Depression scale ; IAH : index d'apnées-hypopnées ; IHSS : Idiopathic Hypersomnia Severity Scale ; SAHOS : syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil ; SDE : somnolence diurne excessive ; TILE : tests itératifs de latence d'endormissement ; PHQ4 : Patient Health Questionnaire ; PPC : pression positive continue.
^a Item n° 1 de l'IHSS : « Pour vous, quelle est la durée idéale de votre sommeil de nuit (pendant le week-end ou les vacances par exemple) ? 11 h ou plus ; plus de 9 h et moins de 11 h ; entre 7 h et 9 h ; moins de 7 h ».
^b Voir Fig. 5. Les traitements éveillants et sédatifs doivent être arrêtés avant un bilan diagnostique.
^c Pathologies souvent associés à des troubles respiratoires du sommeil, et/ou de l'obésité, donc savoir les évoquer.
^d Décrites surtout après la mononucléose infectieuse, possibles après une infection au COVID-19.

Mesures de l'allongement du temps de sommeil

Les enregistrements PSG prolongés sur 24 h ou 32 h (protocole « Bedrest ») passées au lit sont utilisés pour quantifier un allongement du temps de sommeil, notamment dans l'hypersomnie idiopathique [105]. L'actigraphie a également un intérêt, car elle permet des mesures indirectes sur plusieurs jours voire plusieurs semaines, mais peut qualifier à tort d'hypersomnie un long temps passé allongé sans dormir, comme dans le syndrome de fatigue

chronique ou certains troubles de l'humeur. Une quantité excessive de sommeil est définie par une durée de sommeil de plus de 11 h/24 h sur un enregistrement polysomnographique continu sur 24 h (qui fait suite à une nuit au centre de sommeil et des TILE en journée) en l'absence de dette de sommeil au cours des semaines précédentes, ou par un temps de sommeil de plus de 19 h/32 h pour le diagnostic d'hypersomnie idiopathique [106]. Cependant, ce temps n'est que très rarement allongé dans la SDEr [14]. Une indication (uniquement indirecte) d'augmentation du temps de sommeil est donnée par le relevé d'observance de la PPC. Ainsi, l'utilisation d'une PPC plus de 10 h par 24 h doit conduire le médecin à rechercher un possible allongement du temps de sommeil (noter qu'une utilisation élevée peut cependant être en lien avec une utilisation pendant l'éveil, devant la télévision par exemple).

Mesure de la vigilance

Plusieurs mesures cognitives et comportementales validées permettent une évaluation objective de la vigilance. Ces tests sont néanmoins dépendants d'un caractère motivationnel et potentiellement falsifiables. Le **test d'Oxford Sleep Resistance Test (OsleR)** n'utilise pas d'EEG : la latence d'endormissement est estimée de manière comportementale par une absence répétée de réponse à une stimulation lumineuse (plus de 21 secondes), pendant 4 sessions de 40 min séparées de 2 h [107]. Le patient, en position semi-assise, doit rester éveillé et appuyer sur un bouton en réponse à une stimulation lumineuse intermittente. La latence diminue en fonction du temps d'utilisation de la PPC chez des patients avec un SAHOS traité, et se normalise après 4 semaines de traitement [108]. Si ce test mesure mieux que le TILE ou le TME des performances d'attention et de temps de réaction, utiles quand on conduit un véhicule, il ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus méthodologique (il n'existe pas de valeurs normales). Il ne mesure pas les modifications électrophysiologiques complexes, allant et venant parfois à l'échelle de la seconde, liées à l'endormissement [70].

Le Psychomotor Vigilance Task (PVT) est une des mesures les plus utilisées, mais il manque des données normatives pour ce test. Il consiste à faire disparaître un carré noir qui apparaît sur un écran à intervalles irréguliers (de quelques millisecondes à quelques secondes), en appuyant sur un bouton. Une dizaine de variables sont enregistrées, parmi lesquelles la moyenne des 10 % de réponses les plus lentes, ou encore le nombre de signaux manqués (temps de réaction > 500 ms). Cette mesure des performances cognitives est un indicateur comportemental de somnolence. Ce test est aussi utilisé en recherche pour quantifier l'inertie du réveil, notamment dans les hypersomnolences d'origine centrale [109—111]

Enfin, la Sustained Attention to Response Task (SART) ajoute au test de réaction une difficulté attentionnelle nommée Go/no Go : il faut appuyer face à certains signaux et ne pas appuyer face à d'autres. Elle mesure donc en plus l'impulsivité, qui consiste à réagir trop vite alors qu'il ne fallait pas. C'est une autre dimension intéressante de la SDE, observée chez l'enfant ou dans des profils avec trouble déficit attentionnel/hyperactivité (TDAH).

(+) : légèrement sédatif ; (++) : sédatif ; (+++) : très sédatif ; (-) : légèrement éveillant ; (-) : éveillant ; (+++) : très éveillant

- Tous ces traitements/substances peuvent avoir une influence sur les états de vigilance, et doivent être arrêtés avant un bilan diagnostique (TIG), suffisamment longjourné (au moins 5 demi-vies) avant le test.
- De même, dans le cadre du bilan d'une SDR, et d'une SDR dans le syndrome d'après du sommeil, les horaires de prise et la quantité/dose doivent être soigneusement recueillies, et toujours considérées comme potentiellement responsables (au moins en partie) de la plainte du patient (responsabilité souvent évidente pour les sédatifs, mais penser aussi aux conditions de usage des traitements et substances éveillantes, et à une consommation irrégulière). Une « fenêtre thérapeutique » peut permettre de répondre à la question de l'instabilité.

Classe thérapeutique / mécanisme d'action	Exemple de traitement / substances	Effet sur la vigilance, le sommeil
Agonistes dopaminergiques	pramipexole, rotigotine, ropinirole	sédatif (++)
Alcool (GABA-ergique)	boissons alcoolisées	éveillant à faible dose (+), sédatif à forte dose (++)
Alpha-2-delta ligande	gabapentine, prégabaline	sédatif (++)
Antihypertenseurs centraux	clonidine	sédatif (+)
Anticholinestérasiques	donépézil	Pas d'effets sur la vigilance, mais modification possible du SP
Antidépresseurs		
- IRSNa	venlafaxine, duloxétine	neutre ou éveillant (+)
- ISRS	fluoxétine, citalopram, escitalopram, paroxétine ¹⁵ , sertraline	neutre ou éveillant (+)
- Antidépresseurs tricycliques	clomipramine, amitriptyline, imipramine	sédatif (++)
- Antidépresseurs tétracycliques	miansérine, mirtazapine	sédatif (++)
- Inhibiteur sélectif de la recapture des catécholamines	bupropion	neutre ou sédatif (+)
Antihistaminiques H1		
- 1 ^{ère} génération	doxylamine	sédatif (++)
- 2 ^{ème} génération	cétirizine, desloratadine	neutre ou sédatif (+)
Antipsychotiques ¹⁶	loxapine, quétiapine, halopéridol, rispéridone	sédatif (++)
Baclofène	baclofène	sédatif (+)
Benzodiazépines (GABA-ergiques)	diazépam, lorazépam, alprazolam, clonazépam, clobazam, oxazolépam	sédatif (+++)
- Z-drugs	zolpidem, zolpidem	sédatif (+++)
Cannabis	tétrahydrocannabinol	sédatif (+)
Corticoïdes	prednisolone, hydrocortisone	éveillant (++)
Inhibiteurs de monoamine oxydase-B	sélégiline, rasagiline	éveillant (+)
Mélatonine	mélatonine en préparation magistrale, forme LP (Circadio [®] , Slenyto [®])	sédatif (++)
Modulateurs de l'adénosine	théophylline, caféine ¹⁷ , théobromine	éveillant (++)
Nicotine (stimulation de l'acétylcholine)	tabac ¹⁸ , cigarettes électronique (e-liquide avec nicotine)	éveillant (+)
Opioides	morphine, méthadone, fentanyl, buprénorphine, codéine, héroïne	sédatif (+++)
Promoteurs de l'éveil, molécules éveillantes, stimulants	- Traitements éveillants dopaminergiques : modafinil, méthylphénidate, solriamfetol, amphétamines - Traitement éveillant histaminergique : pitolisant - Substances éveillantes : cocaïne, amphétamines	éveillant (+++)
Antiépileptiques (certains sont aussi utilisés comme thymorégulateurs)		
	lamotrigine	éveillant (+)
	phénytoïne, phénobarbital, lévétiracétam	sédatif (++)
	carbamazépine, topiramate, valproate de sodium	neutre ou sédatif (+)
Sodium oxybate (GABA-ergique)	sodium oxybate ¹⁹	sédatif (+++)
Triptans	sumatriptan, almotriptan	sédatif (+)

¹⁵ Exception pour la paroxétine : peut être légèrement sédatif (+)

¹⁶ Exception pour certains antipsychotiques de 2^{ème} génération : amisulpride et arripiprazole, neutres ou légèrement éveillants (+)

¹⁷ Noter qu'une consommation excessive de caféine est un critère d'exclusion dans la plupart des essais thérapeutiques pour tester l'efficacité des molécules éveillantes

¹⁸ Une dépendance sévère à la nicotine peut aussi perturber le sommeil (par exemple un patient qui se lève régulièrement la nuit pour fumer)

¹⁹ Traitement utilisé dans la narcoleptose, pris le soir et la nuit, qui augmente le SLP (efficacité sur plusieurs symptômes : somnolence, cataplexies, mauvais sommeil de nuit)

Figure 5. Liste de substances et traitements disponibles en France ayant une influence sur le sommeil, son architecture, et sur la vigilance. Liste non exhaustive. D'après Krahn et al. [101]. Abréviations : GABA : acide gamma-aminobutyrique ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; LP : libération prolongée ; SLP : sommeil lent profond ; SP : sommeil paradoxal.

Bilan pré-thérapeutique de la SDEr du SAHOS

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique pour la prescription d'une molécule éveillante dans la SDEr du patient avec SAHOS, les auteurs de ce consensus ont estimé qu'un test pour objectiver la somnolence (TILE ou TME) devrait être réalisé dans certaines circonstances et devant certains signes d'alerte (voir encadré ci-après et Fig. 2). Cependant il convient de nuancer cette recommandation car les avis étaient partagés parmi les experts : 55 % étaient en faveur, 40 % voulaient recommander de réaliser un test objectif systématiquement, et 5 % ne se sont pas prononcés. Ainsi, il est important de rappeler que ces tests sont exigés pour le diagnostic des hypersomnolences d'origine centrale et la prescription de traitements éveillants dans ces pathologies. De même, ces tests sont exigés dans d'autres conditions d'hypersomnolence secondaires ou comorbides pour prescrire un traitement éveillant. Enfin, il est très rare de prescrire un traitement éveillant à un patient avec des latences au TILE ou au TME strictement normales. Ainsi, ces tests restent très utiles et informatifs, et demeurent d'importance majeure dans le processus diagnostique d'une plainte d'hypersomnolence, toute cause confondue.

Points clés — Recommandations

- *Plusieurs tests sont disponibles pour objectiver la somnolence (TILE et TME sont les tests de référence), mais aucun ne fait partie stricto sensu du bilan pré-thérapeutique « obligatoire » d'une prescription de molécule éveillante dans la SDEr du SAHOS.*
- *Les TILE et les TME restent néanmoins des outils d'importance majeure de soutien au diagnostic clinique, étiologique et de sévérité face à une SDEr : ils peuvent orienter le clinicien dans ses choix thérapeutiques. Selon les auteurs de ce consensus, il est donc recommandé de réaliser ces tests, au minimum, dans certaines circonstances détaillées ci-après, et toujours précédés d'une polysomnographie.*
- *Il n'existe pas à ce jour de seuils pour les latences moyennes aux TILE ni aux TME dans la SDEr du SAHOS, conduisant à l'introduction d'un traitement éveillant d'emblée, ni contre-indiquant la prescription d'un tel traitement. Toutefois, les auteurs de ce consensus estiment que chez un patient avec des tests strictement normaux (TILE ou TME sans aucun endormissement), il est recommandé de discuter systématiquement de manière collégiale l'indication du traitement. Avant la prescription d'un traitement éveillant*
- *Il est fortement recommandé de réaliser des TILE devant certains signes d'alerte (« Red Flags ») faisant suspecter une hypersomnolence d'origine centrale (Fig. 2) : sujet jeune (adolescent, enfant, adulte jeune, de moins de 40 ans), prise de poids rapide (quelques mois-1 an), puberté précoce, SDE sévère², activité onirique lors des siestes, paralysies de sommeil, hallucinations liées au sommeil, cataplexies, inertie sévère²*
- *Il est aussi proposé de réaliser des TILE dans les circonstances suivantes : ∞ Quand il est difficile d'évaluer la SDE et sa sévérité à l'évaluation clinique : par exemple quand l'interrogatoire n'est pas fiable (surestimation ou sous-estimation de la SDE, discordance entre la plainte du patient et son entourage), difficulté à distinguer la SDE de la fatigue, difficulté à évaluer les répercussions fonctionnelles de la SDE,*

◦ *Quand sont suspectés des troubles du sommeil concomitants (comorbides), et potentiellement responsables de la SDE (par fragmentation du sommeil : parasomnies, mouvements périodiques des membres, syndrome des jambes sans repos, douleurs chroniques),*

◦ *Quand l'IAH n'était pas sévère (< 30/h) avant le traitement des évènements respiratoires (cette situation devant faire suspecter une autre cause que le SAHOS, responsable de la SDE) ;*

• *Il est possible de réaliser des TME, pour mieux caractériser la SDEr et sa sévérité, et en particulier lorsque la SDE constitue un problème de sécurité publique ou personnelle, selon l'appréciation du clinicien et l'accessibilité à l'examen. Les TME ne sont pas un test diagnostique, mais ils peuvent fournir une mesure complémentaire utile chez les patients qui ne souhaitent pas être traités, et maintenir des activités à risque comme la conduite automobile. Après la prescription d'un traitement éveillant :*

• *Les TME ont une valeur médico-légale chez les conducteurs somnolents ou initialement somnolent savant prise en charge ; ce test permet de fournir des éléments objectifs aux médecins agréés du permis de conduire (voir partie Conséquences médico-légales, conduite et Arrêté 28 mars 22). Il est impératif de réaliser des TME après prise en charge par PPC ou par traitement éveillant chez ces conducteurs (somnolents ou initialement somnolents avant prise en charge), pour confirmer la restauration de l'éveil et renouveler l'aptitude à la conduite de véhicules motorisés.*

²*SDE sévère : SDE avec dangerosité, caractère irrésistible des accès de sommeil dans certaines circonstances, comme la conduite automobile, antécédents d'accidents ou de presque-accidents, métier à risque, absence de perception de la SDE (rapportée par l'entourage, ou mise en évidence lors d'un accident), comportements automatiques. Inertie sévère : ivresse du sommeil, confusion mentale au réveil.*

Les différentes causes de la somnolence et leur prise en charge

Le bilan étiologique de la SDE présente lors du diagnostic initial du SAHOS est indispensable, car la prise en charge en découle. Il est important d'avoir une démarche clinique évitant de :

• proposer systématiquement une PPC devant un IAH élevé ;

• puis proposer systématiquement un traitement médicamenteux éveillant s'il persiste une SDEr.

La possibilité d'autres étiologies que le SAHOS à la SDE doit donc être envisagée d'emblée, avant la prescription de la PPC. Lorsqu'un patient présente plusieurs causes de SDE, il n'est pas toujours simple de pondérer la responsabilité de chaque étiologie. Certaines causes peuvent (et doivent) être diagnostiquées d'emblée et prises en charge rapidement : une narcolepsie, un épisode dépressif caractérisé et une privation de sommeil par exemple. Par contre, en l'absence de cause évidente, il est important de prendre le temps du diagnostic précis avant de prescrire une molécule éveillante, avec un temps de recul suffisant (**6 mois au moins étant souvent nécessaires**). Schématiquement, six grands cadres étiologiques sont à évoquer (Tableau 2). La dette de sommeil chronique, par argument de fréquence, est la 1^{re} à évoquer, puis viennent les causes iatrogènes et toxiques (Fig. 5), les causes psychiatriques (trouble dépressif caractérisé), les pathologies du sommeil de nuit (comme le SAHOS), les

hypersomnolences d'origine centrale, et les autres causes médicales. Enfin, toutes ces causes peuvent être combinées, et le diagnostic ou l'identification de l'une ne doit pas empêcher le dépistage des autres (Figure de synthèse, Fig. 1).

Prise en charge de la SDE résiduelle dans le SAHOS en fonction de la cause

Prise en charge comportementale de la somnolence : dette de sommeil

Une des causes les plus fréquentes de SDE en population générale est l'insuffisance chronique de sommeil d'origine comportementale, qui est souvent synergique aux autres causes de SDE. Les conséquences d'une dette de sommeil sont bien connues, incluant des déficits cognitifs, une réduction de la vigilance, une baisse des performances de la mémoire de travail et des altérations des fonctions exécutives. Il existe cependant d'importantes différences interindividuelles, dont les déterminants sont encore peu identifiés [112]. La privation de sommeil doit être systématiquement recherchée à l'interrogatoire, à compléter avec un agenda de sommeil, le rapport de PPC voire une actimétrie. L'item no1 de l'IHSS par exemple peut être utile au dépistage (« Pour vous, quelle est la durée idéale de votre sommeil de nuit (pendant le week-end ou les vacances par exemple) ? 11 h ou plus ; plus de 9 h et moins de 11 h ; entre 7 h et 9 h ; moins de 7 h »), si la réponse est en inadéquation avec les horaires de sommeil du patient. Une situation qui doit faire suspecter une insuffisance chronique de sommeil est la plainte de SDE chez un patient qui dort bien plus longtemps le week-end que la semaine (> 1 h 30 d'écart). La prise en charge est avant tout l'extension du temps de sommeil (à confirmer parfois par agenda, rapports de PPC, actigraphie) mais elle n'est pas toujours facile à appliquer, selon le mode de vie et les contraintes sociales et professionnelles. Il faut au moins une semaine (pas seulement un week-end), en l'absence de contrainte, pour retrouver un temps de sommeil « idéal ». Ce temps de sommeil idéal fait d'ailleurs débat, car il est sujet à de grandes variations interindividuelles (facteurs génétiques probables), mais aussi intra-individuelles, en fonction de l'âge, de l'environnement, de l'activité en journée. Ainsi la distinction entre un long dormeur privé de sommeil (et donc somnolent) et un patient souffrant d'une hypersomnie centrale est parfois difficile. Un seuil d'au moins 10 h de sommeil sur les 24 h, dont au moins 9 h par nuit, a été proposé par des experts européens pour définir le besoin excessif de sommeil pathologique, mais des données complémentaires seront nécessaires pour valider ce seuil [72]. Dans ce cas, la plainte doit être associée à un handicap directement en lien avec une mauvaise qualité d'éveil la journée, et n'est pas complètement résolue par l'augmentation du temps de sommeil. **Pour le temps de sommeil moyen, les recommandations internationales (AASM, 2015) pour les adultes sont de 7 à 9 h par nuit.** Ainsi, avant toute prescription de molécule éveillante, il faut proposer au patient avec un SAHOS et SDEr qui semble (même partiellement) privé de sommeil, une extension de son temps de sommeil, par extension du temps passé au lit. Les auteurs de ce consensus estiment que pour le seuil inférieur, un temps de sommeil de moins de 6 h par nuit apparaît insuffisant chez un patient avec SDE. Des études ont montré que 6 h de sommeil par nuit impactent significativement les performances à partir de 14 jours [112]. Ce temps de sommeil est le minimum recommandé pour la réalisation du TILE [101], et celui utilisé comme critère d'inclusion des essais thérapeutiques détaillés ci-après [113] (voir partie *Prise en charge de la somnolence par un traitement médicamenteux éveillant*). Pour des patients ayant un temps de

sommeil de nuit inférieur à 6 h, il n'y a donc pas de validation par essai randomisé contrôlé de l'efficacité des molécules éveillantes.

Points clés — Recommandations

•*Chez le patient avec un SAHOS présentant une SDEr, il est recommandé de rechercher une insuffisance de sommeil par l'interrogatoire et l'agenda de sommeil (et éventuellement actigraphie), avant d'envisager la prescription d'un traitement éveillant.*

•*Un temps de sommeil de moins de 6 h par nuit en moyenne pendant 1 semaine ou plus doit faire suspecter une privation de sommeil. Il est alors recommandé de demander au patient une extension de son temps de sommeil, par extension du temps passé au lit (7 h à 9 h par nuit, pendant 2 semaines), et de le confirmer par agenda du sommeil (ou indirectement sur le rapport d'observance de PPC, ou par actigraphie).*

Prise en charge optimale du SAHOS

En préambule, le groupe de travail de pneumologie souligne que son objectif a été d'essayer de générer des réponses simples aux questions qui se posent quotidiennement au clinicien. Les experts sont conscients que certaines propositions nécessitent un recours à des explorations/techniques qui ne sont pas toujours accessibles au plus grand nombre. Le travail en réseau de compétences pluridisciplinaire doit être favorisé et développé afin que les patients puissent avoir accès à ces explorations et techniques. Le groupe de travail de pneumologie tient également à souligner à nouveau l'importance d'évaluer la somnolence avant la mise en place de la PPC. Pour que l'on puisse parler de SDEr, il est indispensable que cette SDE préexiste à la mise en place de la PPC.

Malgré le développement de traitements alternatifs, le traitement par PPC constitue toujours en 2022 le traitement de référence proposé aux patients symptomatiques présentant un SAHOS sévère et pour les patients présentant un SAHOS modéré dans certaines indications (Référentiel HAS 2014 et JO Déc 2017). En France, on estime que plus de 1,6 millions de patients sont appareillés par PPC. En 2019, la méta-analyse de l'AASM de 38 essais randomisés contrôlés pour 7462 patients avec un SAHOS modéré à sévère a montré une réduction significative de la somnolence évaluée par l'échelle de somnolence d'Epworth sous PPC (baisse moyenne de 2,39 points pour un intervalle de confiance 95 % de 1,90 à 2,88) [114]. Limité aux seuls patients somnolents (définis par un score d'Epworth > 10, soit 6197 patients pour 33 essais randomisés contrôlés), la baisse était de 2,71 points (intervalle de confiance 95 % de 2,15 à 3,27) [114]. À souligner que dans cette méta-analyse, des améliorations significatives ont été retrouvées pour les TME et tests d'Osler (752 patients ; 7 essais randomisés contrôlés), mais pas pour les TILE (442 patients; 7 essais randomisés contrôlés) [114]. Cette efficacité de la PPC sur la somnolence (en particulier subjective) étant rap-pelée, qu'appelle-t-on une prise en charge optimisée de la PPC chez un patient avant prescription d'une molécule éveillante ?

Lorsqu'un patient avec un SAHOS sous PPC présente une SDEr, des problèmes liés à l'appareillage doivent être systématiquement évoqués. Une évaluation scrupuleuse des trois facteurs de qualité du traitement par PPC est donc indispensable :

- Évaluation de l'observance thérapeutique à la PPC, à rapporter au temps effectif de sommeil du patient, ce qui veut dire ne pas se limiter à un seuil « administratif » de 4 h ;
- Évaluation de l'efficacité de la PPC sur le trouble respiratoire du sommeil, ce qui veut dire ne pas se limiter à l'IAH résiduel mesuré par la machine appelé IAH débit;
- Évaluation de la tolérance à la PPC, de la présence d'effets secondaires liés à la PPC ou à l'interface de ventilation, d'interruption du sommeil et/ou de phases d'éveil prolongées provoqués par la PPC, ce qui veut dire interactions du clinicien avec le technicien de santé et le patient.

Qualité du traitement par PPC : quid de l'observance thérapeutique ?

L'observance à la PPC conditionne son efficacité. Cela est clairement démontré pour la somnolence diurne avec un bénéfice observable dès 2 h et se majorant avec un plateau observé pour les populations d'études entre 7 et 8 h par nuit [8, 21, 115]. Le groupe de travail souligne qu'au quotidien, pour le clinicien, un seuil horaire universel n'a aucun sens, l'objectif est d'obtenir une observance à la PPC aussi proche que possible du temps de sommeil effectif du patient. Ainsi, cet objectif d'observance à la PPC ne peut être le même chez un patient dormant 4 h par nuit versus un patient dormant 8 h par nuit. En tenant compte de la durée de sommeil recommandée en population générale (7 h/nuit) le groupe de travail considère que pour la majorité des patients, une utilisation de la PPC d'au moins 6 h est souhaitable, sur la majorité des nuits (par exemple, 80 %), au mieux toutes les nuits.

Si la **durée d'observance moyenne par nuit** est une variable essentielle à l'évaluation de l'efficacité de l'appareillage en PPC sur la SDE, la durée de prise en charge à compter de l'initiation du traitement par PPC est également une variable déterminante. Comme évoqué précédemment, la majorité des études évaluant l'évolution de la prévalence de la SDE chez les patients traités sont observationnelles, d'une durée de suivi variant de 3 à 24 mois, et rapportent une prévalence variable de SDEr [116]. L'obtention d'un contrôle de la SDE n'est souvent effective qu'au-delà de 3 mois de traitement avec une progression du bénéfice jusqu'à 6 mois de traitement et plus [21, 117]. Un essai contrôlé randomisé multicentrique a évalué la SDEr mensuellement pendant les 3 premiers mois d'utilisation de la PPC et a montré une diminution progressive de sa prévalence de 60 % à 17 % (et ce malgré la persistance d'une perturbation significative du sommeil pendant le traitement par PPC documentée par actigraphie)[18]. Chez le patient avec un SAHOS sous PPC pour qui le traitement par PPC a été initié récemment, après élimination de certaines causes qui doivent être diagnostiquées d'emblée (par exemple une privation de sommeil, une narcolepsie, un épisode dépressif caractérisé, voir ci-après), le groupe de travail propose que le diagnostic de SDEr ne soit pas évoqué avant au moins 6 mois de traitement PPC : 3 mois pour optimiser la prise en charge (réglages pressionnels, choix de l'interface de ventilation, mesures adaptatives telles que l'ajout d'un humidificateur, circuit chauffant, habitude du patient et du conjoint), puis 3 mois pour évaluer l'efficacité (voir ci-après).

Qualité du traitement par PPC : quid de l'efficacité de la PPC sur le trouble respiratoire du sommeil ?

Différentes sociétés savantes se sont positionnées sur les questions du « comment mesurer » l'efficacité de la PPC et « quel test de référence utiliser ».

Comment mesurer l'efficacité de la PPC ?

Le groupe de travail rappelle que les PPC disponibles sur le marché rapportent dans leur grande majorité un indice d'efficacité appelé IAH débit depuis la recommandation de l'American Thoracic Society émise en 2013 [118]. À l'heure de la télémédecine et compte tenu de la population de patients à évaluer, il est tentant de considérer cet indice comme une valeur substituable à l'IAH mesuré par polygraphie (PV) ou PSG. Malheureusement, cet IAH débit ne peut stricto sensu être superposable à l'IAH mesuré par PV ou PSG pour des raisons de définitions :

- la mesure de l'IAH débit ne comporte aucune mesure de désaturation ni de micro-éveil [118], ce n'est qu'une mesure de débit, par définition ;

- pour des raisons industrielles, les définitions des événements « apnées », « hypopnées » sont dépendantes des fabricants [118—120], ce qui implique des définitions différentes entre industriels, rendant les comparaisons entre IAH débit issus de différents constructeurs impossibles [121], dans un secteur hautement concurrentiel où le fabricant a intérêt à rapporter l'IAH débit le moins élevé. Par ailleurs, en cas de fuites importantes, l'IAH calculé par l'algorithme de la machine sera non interprétable.

Au-delà de ces limites, la recommandation 2021 de l'AASM [122] est de proposer en première intention chez le patient sans comorbidité en particulier cardiovasculaire, une titration à domicile dans un mode auto-PPC de la PPC. Par contre, chez le patient symptomatique, cette titration est insuffisante et l'AASM recommande de réaliser un contrôle de la PPC sous PV/PSG. Par définition, un patient présentant une SDEr est un patient symptomatique : l'efficacité de la PPC doit donc être vérifiée par une polysomnographie avant de prescrire une molécule éveillante dans l'indication SDEr.

Pour les modalités d'enregistrement sous PPC, il n'y a pas de consensus français quant à l'origine du débit à utiliser pour scorer les événements. Le consensus AASM de 2008 propose indifféremment d'utiliser le débit de la machine (réintégré alors à l'enregistrement PV/PSG) ou un capteur de débit indépendant couplé à la PV/PSG (avec alors le choix d'un débit linéarisé ou pas, voir ci-après) [123]. Le consensus AASM 2012 [124] se positionne pour l'utilisation du débit machine sur la base d'avis d'expert, ce qui semble aujourd'hui inapproprié au regard de la littérature publiée désormais et en particulier de l'incapacité soulignée par l'American Thoracic Society en 2017 des machines PPC à identifier les efforts respiratoires inducteurs de micro-éveil ou *respiratory effort related arousal* (RERA) [125, 126].

Les machines de PPC ont un -signal linéarisé pour compenser les effets indésirables de la turbine sur le flux, l'alternative du pneumotachographe étant économiquement incompatible avec le prix de vente actuel des machines de PPC. La linéarisation d'un signal de débit, consiste à lui appliquer une transformation en racine carrée, ce qui conduit mathématiquement à diminuer les variations d'amplitude du signal. Nos définitions d'événements respiratoires étant basées sur des baisses/modifications de l'amplitude du signal, cette linéarisation peut donc conduire à ne pas coder des événements alors qu'une désaturation ou un micro-éveil existe. Ce point a été particulièrement souligné et détaillé par le groupe de travail de l'American Thoracic Society dédié aux limitations de débit, le groupe se positionnant pour un débit non linéarisé lors du diagnostic initial [126]. Le clinicien doit donc garder à l'esprit qu'un débit linéarisé comme celui des débits des machines PPC va engendrer une perte de sensibilité au diagnostic d'événements de moindre amplitude tels que les hypopnées et limitations de débit [127]. Pour contourner cela, les auteurs de ce consensus recommandent d'avoir recours à un capteur de débit indépendant de la PPC, permettant au clinicien d'inclure dans la PSG un débit non linéarisé.

Quel index de référence ?

Différentes sociétés savantes se sont positionnées clairement sur l'index de référence à utiliser lors de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement par PPC. Il ne s'agit pas de l'IAH mais du Respiratory Disturbance Index (RDI) (index de désordres respiratoires) mesuré par PSG. Le RDI ne peut être mesuré que par PSG puisqu'il est défini par la somme de l'IAH et des RERAs par heure de temps de sommeil total. En pratique, les limitations de débit associés aux efforts respiratoires sont comptabilisées dans les RERAs mais ne constituent pas l'exclusivité des RERAs, le clinicien doit garder à l'esprit que leur sensibilité est imparfaite : certains épisodes de RERAs identifiés grâce à une sonde de pression oesophagienne ou un EMG ne sont pas associés à des limitations de débits [128—130]. Dès 1998, Meurice et al. [131] ont comparé l'efficacité sur le TME d'une titration de la PPC sous PSG versus mode auto-PPC sur les limitations de débit dans une population de patients nouvellement diagnostiqués SAHOS. La titration sous PSG permet une meilleure correction du TME qu'en mode auto-PPC. Dans la seule étude publiée à ce jour comparant la précision de mesure de RERA débit PPC versus RERA lors d'une PSG, la corrélation était de seulement 0,10 ($p = 0,22$) [125]. Les auteurs de ce consensus recommandent de réaliser systématiquement une PSG sous PPC, dans le cadre du bilan de la SDEr.

Ainsi, un RDI $< 5/h$ lors de la PSG sous PPC est considéré comme l'objectif à atteindre par l'AASM et la société allemande de médecine du sommeil [123,132]. Le développement de nouvelles technologies de mesure de l'effort (son trachéal/pression sus sternale, mouvement mandibulaire, temps de transit du pouls, électromyographie) va permettre d'augmenter la performance diagnostique de la PSG avec l'implémentation de ces signaux dans la PSG [133]. À la date de rédaction de ces recommandations, le groupe de travail ne peut se positionner sur le signal (ou les signaux) à utiliser.

Qualité du traitement par PPC : quid des effets secondaires liés à la PPC ?

Le traitement par PPC peut occasionner des effets secondaires associés à une fragmentation du sommeil pouvant faciliter une SDEr.

Le réglage du mode de pilotage de la PPC (autopilotée versus pression constante) n'est pas retrouvé comme un facteur de SDEr subjective (méta-analyse de 19 essais randomisés contrôlés/1390 patients) et objective (méta-analyse de 6 essais randomisés contrôlés/593 patients) [114]. Le groupe de travail tient à nuancer les résultats de cette méta-analyse en rappelant qu'au quotidien et en fonction de l'algorithme de montée et de baisse en pression de la PPC, il peut être observé une fragmentation du sommeil en mode autopilotée, avec une efficacité du sommeil négativement associée à la variabilité de la pression [134]. Ainsi, chez le patient sous PPC autopilotée, il est recommandé de s'assurer qu'il n'y ait pas une fragmentation du sommeil engendrée par les variations de pression de l'appareillage. Dans ce cas, il est recommandé de réaliser un passage en pression fixe suivi d'une réévaluation des symptômes de somnolence.

L'interface utilisée est une autre source d'effets secondaires potentiellement associés à une plainte de somnolence. Les effets secondaires peuvent entraîner une majoration de la somnolence car ils vont non seulement diminuer l'observance thérapeutique à la PPC mais aussi engendrer une fragmentation du sommeil per se. Dès 1999, Teschler et al. ont rapporté une association de la fragmentation du sommeil avec les fuites buccales [135]. L'impact sur la somnolence ne semble pas être lié au type d'interface mais aux effets secondaires de l'appareillage. Quelle que soit l'interface, c'est la présence de l'effet secondaire qui est susceptible d'engendrer la SDEr. Ainsi, dans la méta-analyse de 2019 de 2 essais randomisés contrôlés ayant inclus 57 patients et comparant interface faciale et interface nasale, aucune différence sur la somnolence subjective (score d'Epworth) n'est mise en évidence [114]. Dans une étude vie réelle portant sur 1484 patients traités au long cours (dont 25 % depuis plus de 9,7 ans), le type d'interface n'est pas un élément prédictif significatif de la SDEr subjective (Epworth > 10 chez 16,17 % des patients) dans le modèle de régression multivariée [136]. Par contre, la présence de fuites rapportées par le patient, et les effets secondaires tels qu'une plainte de nez sec, d'un masque bruyant étaient associés à la SDEr. L'existence d'une bouche sèche (pouvant être une conséquence de la respiration buccale) a été rapporté également comme associé à la SDEr [15]. Dans l'étude de Rotty et al. [136], l'impact des effets secondaires de la PPC semblaient indépendant de la durée d'utilisation de la PPC. Il convient également de souligner que dans cette étude, les données machines d'IAH débit et de fuites rapportées par la machine n'avaient pas d'impact sur la SDEr. Cela est contre-intuitif pour les fuites mais chez les patients traités au long cours, les données de fuites rapportées par la machine et celles perçues par le patient sont non corrélées [136,137]. Ceci est probablement lié au fait que les patients percevant initialement des fuites importantes leur occasionnant de l'inconfort ne vont pas rester appareillés. Ces patients ne sont probablement pas évalués dans ces études en vie réelle à long terme car ils ont été désappareillés. Chez ces patients traités au long cours, les données machines sont donc d'une aide limitée voire nulle, pouvant être faussement rassurantes. L'interaction patient/prestataire de santé à domicile (PSAD) s'avère être par contre d'une nécessité absolue pour identifier et solutionner ces effets secondaires.

Un arbre décisionnel proposant une conduite à tenir par le PSAD en fonction des différentes alertes générées par le télésuivi a récemment été proposé par un groupe de travail commun SPLF/SFRMS [138]. Il convient de rappeler que le traitement par PPC est une prescription médicale, exécutée par le PSAD conformément au texte législatif du 16 décembre 2017. Chez le patient présentant des effets secondaires de la PPC ne pouvant être solutionnés, chez lequel on considère que la PPC elle-même a créé des effets secondaires altérant la qualité du sommeil, ou encore quand l'observance thérapeutique pose problème, l'alternative de l'OAM doit être envisagée [139]. Un avis spécialisé auprès d'un médecin ORL peut alors être proposé pour préciser le phénotype anatomique, diagnostiquer et traiter une obstruction nasale responsable de la mauvaise tolérance de l'interface [140,141], rechercher une étiologie à des pressions de PPC élevées en autopiloté, des accès de suffocations sous PPC ou la présence d'évènements résiduels (pouvant correspondre à des cas de bascules épi-glottiques sous PPC). Une alternative thérapeutique à la PPC pourra être envisagée si l'optimisation n'a pu être réalisée au terme de cette prise en charge. Le traitement par OAM devra être envisagé, imposant un bilan minimal pré-thérapeutique (panoramique dentaire et avis d'un dentiste pour rechercher une contre-indication à l'OAM). En cas d'échec d'un précédent traitement, une endoscopie sous sommeil induit pourra être proposée au patient. Elle permettra de comprendre les raisons de l'échec, et proposer des solutions alternatives à la PPC comme l'OAM, la neu-rostimulation, ou encore une option chirurgicale s'il n'y a pas de contre-indication lors de l'endoscopie du sommeil (comme la visualisation d'un collapsus concentrique du voile par exemple) (voir les recommandations françaises 2022 SPLF/SFORL/SFAR/AFSORL [139]).

Points clés — Recommandations

- ***Avant toute prescription de molécule éveillante, il est recommandé que le clinicien évalue scrupuleusement les 3 facteurs de qualité du traitement par PPC que sont l'observance thérapeutique, l'efficacité de la PPC, l'absence d'effets secondaires à la PPC.***
- ***Des données machines de télésuivi retrouvant un IAH-débit < 5/h et une absence de fuites non-intentionnelles ne suffisent pas pour envisager une prescription de molécule éveillante. Il est recommandé de recevoir le patient en consultation, d'interagir avec le PSAD qui gère les réglages, les aspects techniques et le confort (interface, humidificateur) de la PPC, et de réaliser une polysomnographie sous PPC***
- ***Observance thérapeutique du patient :***
 - ***Il est recommandé d'obtenir une observance thérapeutique la plus proche du temps de sommeil du patient (après avoir éliminé des facteurs concomitants/comorbides de troubles non-respiratoires du sommeil et en particulier l'insomnie et/ou la dette de sommeil). Pour la majorité des patients, un objectif de plus de 6 h/nuit est un minimum souhaitable, sur la majorité des nuits, au mieux toutes les nuits;***
 - ***Il est recommandé d'attendre un minimum de 6 mois : 3 mois pour optimiser les réglages et/ou les effets secondaires de la PPC puis 3 mois de traitement optimisé.***

• *Efficacité de la PPC sur le trouble respiratoire du sommeil :*

◦ *Il est recommandé de ne pas se fier à l'IAH-débit machine pour considérer que la PPC est efficace chez un patient avec une SDEr. Il est recommandé de vérifier systématiquement par PSG l'efficacité de la PPC, avec une mesure du débit non linéarisé spécifique lors de la PSG (mesure indépendante du débit de la PPC),*

◦ *Pour que la PPC soit considérée comme efficace, il est recommandé d'obtenir lors de la PSG un RDI < 5/h.*

• *Absence d'effets secondaires de la PPC :*

◦ *Chez le patient sous PPC autopilotée, il est recommandé de s'assurer qu'il n'y ait pas de fragmentation du sommeil engendrée par les variations de pression de l'appareillage³,*

◦ *Il est recommandé d'évaluer si la PPC elle-même n'altère pas la qualité de sommeil du patient (mauvaise tolérance, inconfort, fuites, bruit. . .),*

◦ *Il est recommandé de prendre en charge les effets indésirables du traitement par PPC rapportés par le patient : limiter au maximum les fuites perçues, la sécheresse nasale et le bruit au masque,*

◦ *Il est recommandé de rechercher une obstruction nasale, responsable d'une respiration buccale, de pressions élevées, d'éventuelles fuites non-intentionnelles au niveau de l'interface,*

◦ *Il est proposé de demander un avis spécialisé ORL pour restaurer la respiration nasale physiologique du sommeil (participant à la bonne qualité de sommeil) et préciser le phénotype anatomique du SAHOS,*

◦ *Il est recommandé de ne pas se fier aux données machine de fuites pour expliquer une SDEr. Seule la perception de la fuite rapportée par le patient est associée à la SDEr*

◦ *Il est recommandé d'évaluer la possibilité d'une alternative thérapeutique à la PPC par OAM, thérapie positionnelle, règles hygiénodiététiques, chirurgie radicale ou fonctionnelle pour réaliser le traitement primaire du SAHOS avant de prescrire une molécule éveillante.*

³*Dans ce cas, il est recommandé de réaliser un passage en pression fixe suivi d'une réévaluation des symptômes de somnolence.*

Prise en charge optimale des troubles psychiatriques comorbides

De nombreux troubles psychiatriques comorbides du SAHOS peuvent être associés à (et parfois responsables) de SDE : troubles de l'humeur (trouble dépressif caractérisé, trouble bipolaire), troubles anxieux, trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, trouble schizophrénique, trouble de stress post-traumatique et troubles addictifs. Parmi eux le trouble dépressif caractérisé est certainement le plus fréquent, avec 48 % de plainte de SDE rapportée lors d'un épisode dépressif caractérisé [142]. Ce trouble est ainsi une des causes les plus fréquentes de SDE en population générale. La relation bidirectionnelle entre SDE et symptômes dépressifs rend parfois difficile l'évaluation. La SDE peut en effet être le symptôme, voire le prodrome, d'un trouble dépressif caractérisé, ou les symptômes dépressifs peuvent être une conséquence de la SDE [142]. De plus, la SDE des patients avec un SAHOS est associée à une prévalence plus élevée de trouble dépressif caractérisé et de trouble anxieux [39, 40], et le trouble dépressif caractérisé lui-même est associé à un risque plus élevé de SDEr [50]. Il faut aussi souligner que le trouble dépressif caractérisé et le SAHOS peuvent partager certains symptômes : difficultés attentionnelles, irritabilité, prise de poids, troubles psychomoteurs. Enfin, le SAHOS est un facteur aggravant (ou d'échec de prise en charge) d'un épisode dépressif caractérisé. Ainsi, tous les patients pris en charge pour un SAHOS devraient bénéficier d'un dépistage de comorbidités psychiatriques, et être traités le cas échéant. Il existe plusieurs échelles de dépistage pour les troubles anxieux et dépressifs, comme le Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (QIDS-SR16) [143] ou la Beck Depression Inventory (BDI) pour le trouble dépressif, le Generalized Anxiety Disorder (GAD-7)[144] pour le trouble anxieux généralisé, l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) [145] et le Patient Health Questionnaire (PHQ-4) pour les deux troubles [146]. L'HAD et la PHQ-4 ont une sensibilité et une spécificité autour de 80 %, très satisfaisante pour les troubles anxieux et les troubles dépressifs, et leur utilisation est recommandée par la SFRMS [147].

L'**échelle HAD** a été construite pour dépister les troubles anxieux et dépressifs, et spécifiquement pour être peu confondante avec les symptômes de fatigue, de somnolence ou d'insomnie. Il s'agit donc d'un outil de dépistage utile en médecine du sommeil. Chaque item est évalué par le patient de 0 à 3, avec 7 items pour l'anxiété (total A) et 7 pour la dépression (total D). Les seuils sont les suivants pour chacun des scores (A et D) : < 8, absence de symptomatologie ; 8 à 10 : symptomatologie subclinique (légère) ; > 10 : symptomatologie cliniquement significative devant conduire à une évaluation diagnostique psychiatrique. L'échelle PHQ-4 est un outil très court de dépistage psychiatrique, pour le trouble anxieux généralisé et le trouble dépressif. Il regroupe des items de l'échelle GAD-7 (dépistage du trouble anxieux généralisé) et PHQ-9 (dépistage du trouble dépressif). Chaque item est évalué par le patient de 0 à 3, avec 2 items pour l'anxiété (total A) et 2 pour la dépression (total D). Les seuils sont les suivants pour chacun des scores (A et D) : un score > 2 suggère un trouble anxieux généralisé ou un trouble dépressif. Les idées suicidaires peuvent être recherchées à l'interrogatoire, la Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) permet de préciser le risque et l'existence de comportements suicidaires, actuels ou passés. La C-SSRS peut être utilisée en clinique comme en recherche, et a été retenue par l'étude Delphi constituant le set d'évaluations de la cohorte nationale SoPsy-dépression des sociétés françaises SFRMS et AFPBN [147]. L'échelle Beck Depression Inventory Version II (BDI-II) mérite d'être mentionnée car elle est très souvent utilisée dans les essais thérapeutiques (voir partie *Prise en charge de la somnolence par un traitement médicamenteux éveillant*), comme critères d'exclusion au-delà d'un certain score [148]. Cet auto-questionnaire, validé en français, détecte la présence et la sévérité de symptômes dépressifs et leur sévérité lors des 2 dernières semaines. Il comprend 21 items avec chacun 4 réponses possibles (scores 0, 1, 2 ou 3), et les scores les plus élevés indiquent une symptomatologie plus sévère (score total 0—13 = pas de symptômes ou minimales ; 14—

19 = sévérité moyenne ; 20—63 = symptômes dépressifs modérés à sévères). L'Item 9 concerne les pensées suicidaires (un score > 1 indique la présence de pensées suicidaires). Cependant, cette échelle peut être critiquée car elle contient un item sur le sommeil, et un autre sur la fatigue, ce qui rend les symptômes « colinéaires » et difficiles à distinguer. Enfin, l'échelle QD-2A, dite « Échelle de Pichot » [149] est « historiquement » souvent mentionnée en médecine du sommeil en France. Bien que psychométriquement intéressante, elle est peu utilisée et peu citée dans les études internationales, rendant les comparaisons épidémiologiques internationales difficiles.

- **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS).** Les critères diagnostiques, le bilan et le parcours de soins en France des patients atteints d'hypersomnolence d'origine centrale ou avec suspicion d'une telle pathologie (narcolepsies de type 1 et 2 et syndrome de Kleine-Levin) ont été décrits récemment dans le « PNDS Narcolepsies de type 1 et 2 » et le « PNDS Syndrome de Kleine-Levin », validés par la Haute Autorité de Santé en 2021, et disponibles via ces liens : [PNDS Narcolepsies](#) et [PNDS Kleine Levin](#).
- **Les consensus nationaux** pour les procédures de diagnostic des narcolepsies et autres hypersomnolences d'origine centrale sont disponibles gratuitement sur le site de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil : [Consensus hypersomnies](#).
- **La liste des Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares Narcolepsies et Hypersomnies Rares** en France (coordination par la Filière Brain Team dans le cadre du Plan National Maladies Rares), et leurs coordonnées sont disponibles via ces liens: [Liste des Centres de Référence](#) ou [Liste des Centres de Compétence](#).

Figure 6. Bilan diagnostique, prise en charge et suivi en France des hypersomnolences d'origine centrale. Les hypertiens; PNDS Narcolepsies, PNDS Kleine Levin, Consensus hypersomnies, Liste des Centres de Référence, Liste des Centres de Compétence.

L'ensemble de ces auto-questionnaires sont couramment utilisés dans les essais cliniques car ils permettent une évaluation standardisée, cependant ils ne font pas le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé ni d'un trouble anxieux. Ils permettent en pratique clinique de suspecter un tel trouble, et d'adresser le patient à un spécialiste pour le confirmer ou non, selon les critères diagnostiques internationaux de la CIM-11 ou du DSM-5 [150]. L'examen clinique psychiatrique et l'anamnèse permettront de poser le diagnostic clinique d'épisode dépressif caractérisé, selon les critères diagnostiques internationaux DSM ou CIM. L'intensité des symptômes dépressifs pourra être évaluée à l'aide des échelles de dépression suscitées, de même que le suivi et la réponse thérapeutique aux antidépresseurs. Il faudra alors privilégier les classes les moins pourvoyeuses de somnolence, à prendre le matin (Fig. 5). En effet, les troubles psychiatriques sont souvent traités par des molécules potentiellement inductrices de SDE, tels que les anxiolytiques, et certains antidépresseurs sédatifs (Fig. 5), et leurs indications, doses et horaires de prise doivent être reconsidérées systématiquement dans le cadre du bilan d'une SDEr chez un patient avec un SAHOS. Il faut encore souligner que ces traitements peuvent avoir une influence sur les états de vigilance, et doivent être arrêtés avant un bilan diagnostique (TILE), suffisamment longtemps (au moins 5 demi-vies) avant le test, selon les recommandations internationales [101]. Les antidépresseurs agissent aussi sur la structure du sommeil : la prise au long court ou le sevrage peut entraîner respectivement une suppression ou un rebond de sommeil paradoxal (survenue d'endormissements en sommeil paradoxal) [151].

Parfois, un patient avec une SDE peut présenter des symptômes dépressifs, mais sans épisode dépressif caractérisé. La chronologie d'apparition des symptômes (par exemple : d'abord la SDE, puis les symptômes dépressifs) peut orienter le somnologue dans sa démarche diagnostique [152]. Cependant un avis spécialisé psychiatrique est toujours utile, et même nécessaire pour ces patients.

Enfin, la prescription d'une molécule éveillante (voir partie *Prise en charge de la somnolence par un traitement médicamenteux éveillant*) chez un patient avec un trouble psychiatrique (trouble dépressif caractérisé, trouble bipolaire, trouble anxieux ou trouble psychotique) comorbide de la SDE doit être réalisé en concertation avec la prise en charge psychiatrique. Le trouble psychiatrique comorbide doit être traité par traitements médicamenteux spécifiques, à des posologies efficaces, et suivi régulièrement. Les traitements éveillants peuvent majorer les symptômes dépressifs mais sont généralement bien tolérés (modafinil [153, 154], méthylphénidate [154–156], pitolisant : études disponibles uniquement dans des populations de patients narcoleptiques [157,158], et solriamfetol : étude disponible uniquement chez des patients avec symptomatologie dépressive stabilisée [159]), voire peuvent améliorer la symptomatologie dépressive résiduelle [160,161]. Il faut noter que le modafinil et le méthylphénidate apparaissent dans les recommandations internationales comme traitements à associer dans l'épisode dépressif caractérisé unipolaire ou bipolaire, en cas de non-réponse ou de réponse partielle à une stratégie thymorégulatrice antidépressive(en présence ou non de SDE) [160,161]. L'apparition des symptômes anxieux, d'agitation, d'idées suicidaires, ou d'idées délirantes est possible mais reste rare [153–159]. Il manque cependant de données de tolérance spécifiques à ces populations. La symptomatologie anxieuse est à surveiller chez les patients avec des symptômes anxieux, qui peuvent s'aggraver lors de l'introduction ou de l'augmentation des doses des molécules éveillantes.

Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) de l'adulte mérite d'être mentionné, car la prévalence d'hypersomnolence est importante dans cette pathologie [162]. Il peut être dépisté par l'Adult Self-Report Scale Short version (ASRS) ou par le guide d'entretien diagnostique DIVA 2.0, mais le diagnostic formel doit être réalisé par un psychiatre.

Le **trouble insomnie chronique** (d'endormissement, de maintien, ou par réveil précoce) avec ou sans comorbidité fait partie des troubles du sommeil les plus fréquents, mais il est rarement responsable d'une somnolence diurne : il s'agit plutôt d'une fatigue [163]. La PPC, quand elle est mal tolérée (fuites, pressions trop fortes), peut également être responsable d'une plainte d'insomnie. Le diagnostic, à l'interrogatoire, est complété éventuellement par un agenda de sommeil. La sévérité est évaluée par des échelles comme l'ISI (index de sévérité de l'insomnie) [164]. Les conséquences diurnes de ce trouble sont multiples : plaintes cognitives et émotionnelles, fatigue, altération du fonctionnement diurne et de la qualité de vie. La forme d'insomnie à court temps de sommeil (phénotype qui n'est pas le plus fréquent cependant) peut être responsable d'une certaine dette de sommeil [165]. La prise en charge du trouble insomnie chronique repose sur les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) [166], et sur le traitement de la cause dans certains cas (par exemple le syndrome des jambes sans repos).

Prise en charge optimale des troubles du rythme circadien comorbides

Les troubles du rythme circadien sont à rechercher systématiquement dans le cadre du bilan de la SDEr : avance ou retard de phase, contexte de travail posté, travail de nuit, *jet lag*. Une absence d'alignement circadien avec le nyctémère peut en effet entraîner une SDE. Le syndrome de retard de phase et le *jet lag* social sont particulièrement fréquents dans ce contexte, notamment chez les adolescents et jeunes adultes, et peut être évalué par le Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) [167]. L'interrogatoire mais aussi l'agenda de sommeil, le rapport d'utilisation de la PPC, voire l'actigraphie, sont autant d'outils utiles pour le bilan. Le questionnaire de typologie circadienne de Horne et Ostberg permet de déterminer le chronotype, c'est-à-dire la préférence d'horaire du sommeil : score au-dessus de 70 : sujet tout à fait du matin, 59—69 : modérément du matin, 42—58 : neutre, 31—41 : modérément du soir, moins de 30 : tout à fait du soir. Dans le cadre du bilan et de la prise en charge d'un patient avec un SAHOS et une SDEr, ce chronotype doit être connu, ainsi que l'environnement et les comportements de rythmes veille/sommeil du patient, afin de les optimiser avant toute prescription de molécule éveillante. Certaines professions sont particulièrement à risque et le dépistage de troubles du rythme circadien est indispensable chez les pilotes et les conducteurs professionnels. La prise en charge d'un tel trouble nécessite des mesures comportementales, et parfois la prescription de luminothérapie ou de mélatonine (voir les recommandations SFRMS du traitement des troubles des rythmes circadiens) [168].

Points clés — Recommandations

Dans le cadre du bilan de la SDEr d'un patient avec SAHOS :

•Il est recommandé de rechercher et prendre en charge un trouble dépressif et/ou anxieux et/ou un trouble bipolaire, et/ou un trouble psychotique, avant d'envisager la prescription d'un traitement éveillant.

•L'interrogatoire et les échelles de dépistage (HAD, PHQ-4) permettent de suspecter un épisode dépressif caractérisé dont le diagnostic doit être ensuite confirmé par un entretien diagnostique psychiatrique. Il est proposé d'utiliser ces échelles pour l'évaluation, mais il n'existe pas de seuil à ces auto-questionnaires de dépistage contre-indiquant formellement la prescription d'un traitement éveillant. Cependant, des scores d'anxiété ou de dépression à l'HAD > 10 ou au PHQ4 > 2 doivent alerter le médecin et faire demander un avis spécialisé en psychiatrie.

•Il est possible, dans certains cas, de co-prescrire une molécule éveillante et un traitement à visée psychiatrique, mais ceci doit être envisagé, seulement après avis spécialisé auprès d'un psychiatre, et dans le cadre d'un suivi régulier et concerté avec la prise en charge psychiatrique.

•Il est recommandé de rechercher et prendre en charge un trouble du rythme circadien avant d'envisager la prescription d'un traitement éveillant.

Prise en charge optimale des troubles neurologiques comorbides

De nombreuses pathologies neurologiques comorbides du SAHOS peuvent être responsables de SDE : hypersomnolences d'origine centrale, maladie de Steinert [169], de Parkinson [170], d'Alzheimer [171], accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques [172], traumatismes crâniens et dysfonctionnements hypothalamiques.

Une SDE semble affecter 16 à 50 % des patients parkinsoniens, même si celle-ci a été rarement objectivée par les TLE. Elle semble être liée à la sévérité de la maladie, mais peut la précéder de plusieurs années, et s'aggrave souvent avec l'introduction des traitements agonistes dopaminergiques. Il existe aussi chez 1 à 14 % des patients des endormissements brutaux, sans prodrome et souvent en situation active, qui exposent à un risque accidentel. Les traitements dopaminergiques peuvent être responsables de ces accès de sommeil, mais aussi les benzodiazépines et autres psychotropes. Cependant, plusieurs autres mécanismes physiopathologiques sont probablement impliqués dans cette SDE : une baisse de l'amplitude des rythmes circadiens, un SAHOS, une fragmentation excessive du sommeil de nuit et une dégénérescence des neurones d'éveil hypocrétinergiques et monoaminergiques. La SDE est relativement fréquente en cas de maladie d'Alzheimer évoluée, par perturbation du rythme veille-sommeil et fragmentation du sommeil nocturne. Il s'y ajoute l'effet d'éventuels médicaments sédatifs. La SDE pourrait être prédictive de l'installation ultérieure d'un déclin cognitif, et la plainte de SDE semble prédire l'accumulation ultérieure de marqueurs amyloïdes en TEP.

Les patients souffrant d'**épilepsie** se plaignent aussi souvent de SDE, communément attribuée à la prise de médicaments antiépileptiques et aux crises (souvent infra-cliniques la nuit et fragmentant le sommeil). Les antiépileptiques le plus fréquemment en cause sont la phénytoïne, le phénobarbital, les benzodiazépines et la gabapentine, d'autres sont plutôt neutres voire même légèrement éveillants, comme la lamotrigine (Fig. 5). Indépendamment du traitement pharmacologique, l'architecture du sommeil est anormale chez de nombreux patients épileptiques. Elle comporte une augmentation des micro-éveils, des éveils, et des changements de stades, une réduction de la durée totale du sommeil, du sommeil lent profond, du sommeil paradoxal et de l'efficacité du sommeil. Enfin, les médicaments stimulants de l'éveil sont à utiliser avec la plus grande prudence chez ces patients, car ils peuvent augmenter le risque de crise[173].

L'interrogatoire à la recherche de symptômes associés à la SDEr permet de suspecter des troubles neurologiques : par exemple s'il existe des symptômes neurologiques aigus ou chroniques tels que des céphalées (migraines, algie vasculaire de la face), un déficit sensitivomoteur, ou des troubles cognitifs. Il faut alors référer le patient à un neurologue. Une imagerie cérébrale peut être nécessaire. Dans tous ces cas, la prise en charge de ces pathologies doit être optimisée lors du bilan d'une SDEr dans un contexte de SAHOS, avant d'envisager la prescription d'une molécule éveillante. Il est impératif, en particulier pour les pathologies neurodégénératives [74], de demander l'avis d'un neurologue. La prise en charge

non médicamenteuse est toujours un prérequis, tant l'origine d'une SDE est multifactorielle dans ces pathologies : réduire les traitements sédatifs en premier lieu, mais aussi parfois les agonistes dopaminergiques (changer de classe thérapeutique, tester les formes à libération prolongée, changer les horaires de prise), éduquer les patients et leur famille au risque accidentogène : éviter la conduite, optimiser l'hygiène de sommeil (courtes siestes programmées parfois nécessaires).

Les hypersomnolences d'origine centrale sont des pathologies rares mais sévères et invalidantes touchant les adolescents et adultes jeunes. Elles regroupent les narcolepsies de type 1 (ou syndrome de déficience en orexine/hypocrétine) et de type 2 [174], l'hypersomnie idiopathique [175], et le syndrome de Kleine-Levin [176]. Certains signes d'alerte (« *Red Flags* ») doivent faire évoquer ces troubles : sujet jeune (adolescent, enfant, adulte jeune, de moins de 40 ans), prise de poids rapide (quelques mois—1 an), puberté précoce, SDE sévère, activité onirique lors des siestes, paralysies de sommeil, hallucinations liées au sommeil, cataplexies, inertie sévère (voir détails Fig. 2). Ces pathologies sont rares mais leur délai diagnostique est encore très long en France (plus de 8 ans) et il ne faut pas passer à côté d'un tel diagnostic, car les conséquences peuvent être dramatiques, notamment pour le parcours scolaire et professionnel [177]. La Fig. 6 donne le parcours de soins avec le bilan, le diagnostic, et la prise en charge standardisée de ces pathologies en France. Il existe en effet des centres de référence et de compétence où référer ces patients. Une revue récente détaille aussi les outils mis à la disposition du patient en France pour l'aider à surmonter son handicap, ainsi que les intervenants et les structures les plus à même de l'informer [177].

Certains troubles du sommeil comorbides pourraient contribuer à la SDEr du SAHOS. Le syndrome des jambes sans repos est un trouble sensorimoteur lié à une dérégulation de la dopamine, avec une carence en fer d'origine centrale, chez des sujets prédisposés génétiquement [178]. Le diagnostic est clinique : les patients décrivent des sensations désagréables dans les membres inférieurs (impatiences), les obligeant à bouger, soulagées par le mouvement, aggravées par l'immobilité, et survenant le soir et la nuit. La SDE serait présente chez un tiers des patients, et peu sévère, mais peu d'études l'ont étudiée objectivement, comme le rappelle une revue récente [179]. Elle pourrait être en lien avec l'insomnie et la privation de sommeil relative qu'elle induit. Le bilan doit inclure un dosage de la ferritine plasmatique.

L'examen neurologique et l'électroneuromyogramme (s'il est réalisé) sont normaux. L'enregistrement de sommeil n'est pas indispensable mais peut permettre de dépister des mouvements périodiques des membres du sommeil (PLMS), associés dans 80 % des cas. Une prise en charge quotidienne est réservée aux formes sévères et repose sur l'administration de faibles doses d'agonistes dopaminergiques, d'alpha-2 delta-ligands, et d'opioïdes, des traitements potentiellement sédatifs (Fig. 5). Le bilan diagnostique et la prise en charge de ces troubles ont fait l'objet d'un consensus de la SFRMS [180—183]. De nombreux patients avec syndrome des jambes sans repos et/ou mouvements périodiques se plaignent de fatigue, de troubles de l'attention, et de SDE, mais les liens directs sont encore assez peu étudiés [7], et

l'imputabilité de ces troubles neurologiques dans la SDE est encore incertaine et débattue [184, 185].

Les parasomnies du sommeil lent profond sont des troubles moteurs du sommeil fréquents et souvent bénins chez l'enfant, mais qui peuvent aussi être sévères et persister à l'âge adulte. Ils incluent le somnambulisme, les terreurs nocturnes, et les éveils confusionnels [186]. Les événements moteurs peuvent être complexes et élaborés, et surviennent classiquement en première partie de nuit, quelques heures après l'endormissement. Le diagnostic est souvent aisé à l'interrogatoire, mais une PSG peut être utile : l'EEG révèle lors d'un événement un aspect d'éveil dissocié en sommeil lent profond ou des grapho-éléments caractéristiques appelés les hypersynchronies d'éveil. En dehors des épisodes, le sommeil lent profond est fragmenté, avec des index de fragmentation qu'il est possible de calculer. Il a été montré que la moitié des patients ont une SDE, en particulier le matin [187]. Il faut donc rechercher ce trouble lors du bilan de la SDEr, mais le traitement n'est pas systématique et dépend de la sévérité, de la fréquence des épisodes et d'une éventuelle mise en danger.

Points clés — Recommandations

•Dans le cadre du bilan de la SDEr d'un patient avec SAHOS, il est recommandé de rechercher et prendre en charge des troubles neurologiques comorbides avant d'envisager la prescription d'un traitement éveillant.

•Pour les patients avec un SAHOS et une pathologie neurodégénérative, il est impératif de demander l'avis du neurologue référent avant de prescrire une molécule éveillante.

Prise en charge optimale d'autres causes médicales

Un grand nombre de causes médicales : pathologies inflammatoires chroniques, cancers, troubles métaboliques, endocriniens (obésité, hypothyroïdie, diabète, insuffisance rénale ou hépatique), infections (syndrome « post-COVID-19 » [188]), peuvent être associées à la SDE indépendamment du SAHOS, possiblement via une inflammation de bas grade. Ceci est particulièrement vrai pour l'obésité, très associée à la SDE même en l'absence de SAHOS [189,190], où l'on observe une amélioration de la SDE après perte de poids, indépendamment de l'IAH [191]. Au niveau physiopathologique, l'obésité serait associée à une inflammation de bas grade, qui pourrait contribuer à la SDE via une augmentation de cytokines et autres molécules inflammatoires libérées par le tissu adipeux [192]. Par ailleurs, il est crucial d'éliminer un syndrome obésité hypoventilation insuffisamment traité par la présence d'une hypercapnie diurne ou nocturne. Celle-ci pourra être orientée sur la présence d'un niveau élevé de bicarbonates dans le sang veineux et devra faire réaliser une évaluation pneumologique avec au minimum des gaz du sang.

Pour toutes ces comorbidités, la prise en charge doit être envisagée et optimisée lors du bilan d'une SDEr. Un bilan sanguin minimal de dépistage (TSH, créatinine, ferritine, transaminases, numération formule sanguine, bicarbonates, et CRPus) est conseillé. Le syndrome post-COVID-19 fait référence à des symptômes persistants au-delà de 3 mois à la suite d'une infection par la SARS-CoV-2 (on parle de « COVID long » pour des symptômes au-delà de 1 mois).Aucun critère diagnostique spécifique n'a encore été établi pour ce

syndrome récent, qui n'a fait son apparition qu'en septembre 2020 [73]. Il pourrait pourtant y avoir un chevauchement phénotypique entre le syndrome post-COVID-19 et le syndrome de fatigue chronique [193]. Les patients atteints de douleurs chroniques ont aussi souvent une fragmentation du sommeil ou un sommeil insuffisamment récupérateur en raison de ces douleurs. Ceci peut être visible en PSG sous la forme d'éveils brefs précédés de complexe K (figures K-alpha) ou d'une surcharge alpha sur les ondes delta du stadeN3 (figures alpha-delta) (Fig. 7). Dans ce cas il faut optimiser le traitement de la douleur nocturne, mais les traitements sont souvent sédatifs et peuvent parfois induire ou aggraver une SDE (Fig. 5). Par ailleurs il a été également mis en évidence que la présence d'une obstruction nasale nocturne, d'une rhinosinusite chronique telle que la polyposenasosinusienne ou une rhinite allergique peuvent être responsables d'une SDE [194] et d'une mauvaise observance à la PPC [195]. La prise en charge médicale et/ou chirurgicale si nécessaire peut être proposée au patient en complément des autres mesures. Enfin, certains patients sont exposés à des bruits répétés la nuit, fragmentant leur sommeil, par exemple s'ils dorment près d'une route passante, d'un aéroport, d'un conjoint avec ronchopathie, ou dans tout autre environnement bruyant. Les bruits répétés peuvent induire des micro-éveils non perçus par le dormeur, mais procurant une sensation de sommeil non récupérateur [196]. L'éviction du bruit ou la protection auditive du dormeur peuvent faire disparaître la SDE associée aux bruits nocturnes.

Points clés — Recommandations

• Dans le cadre du bilan de la SDEr d'un patient avec SAHOS, il est recommandé de rechercher et prendre en charge des troubles médicaux comorbides avant d'envisager la prescription d'un traitement éveillant.

• Il est proposé de réaliser un bilan sanguin minimal de dépistage : TSH, créatinine, transaminases, ferritine, numération formule sanguine et CRPus. Cas particulier de l'obésité :

• L'obésité n'est pas une contre-indication à la prescription d'un traitement éveillant chez un patient avec un SAHOS traité au long cours par PPC. Cependant, il est recommandé de n'envisager cette prescription qu'après avoir considéré au préalable avec le patient toutes les possibilités de prise en charge de cette comorbidité : programme nutritionnel, activité physique, mesures hygiéno-diététiques, voir chirurgie bariatrique

• Il est ensuite impératif, lors du suivi, d'envisager régulièrement à nouveau avec le patient ces possibilités de prise en charge, même en cas d'échec initial, d'impossibilité, ou de non acceptation par le patient. Cas particulier de l'obstruction nasale chronique :

• Il est recommandé d'évaluer et de prendre en charge la présence d'une obstruction nasale et d'une altération de la qualité de sommeil en rapport avec les symptômes rhinologiques pouvant être responsables d'une SDE.

Tableau 3 Essais cliniques évaluant le solriamfetol et le pitolisant dans la somnolence diurne excessive résiduelle du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil.

Publication	Design de l'étude, durée	Population	Critères d'exclusion, de non-inclusion	Évaluation, méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Solriamfetol, Sunosi® Schweitzer et al., 2019 [113] OSA TONES 3	Étude de phase 3, de 12 semaines, randomisée contre placebo, en double aveugle (solriamfetol à 37,5, 75, 150, 300 mg versus placebo)	467 patients adultes avec SAHOS traités – ESS \geq 10, latence moyenne d'endormissement < 30 min au TME, durée de sommeil de nuit habituelle \geq 6 h – Patients stratifiés sur l'observance à la PPC \geq 4 h et < 4 h/nuit	Temps de sommeil habituel < 6 h par nuit, ou coucher habituel après 1:00 du matin Travail posté ou de nuit ou à horaires très variables Consommation de substances ou traitements pouvant affecter la SDE Abus ou dépendance actuelle ou passée (dans les 2 ans) à une substance (critères DSM-5) Dépendance à la nicotine avec un effet sur le sommeil (par exemple un patient qui se relève régulièrement la nuit pour fumer) Tout autre trouble médical, comportemental, ou psychiatrique autre que le SAHOS pouvant expliquer la SDE	Critères principaux : changement entre l'inclusion et la semaine 12 de la latence moyenne d'endormissement au TME, et du score d'ESS Critères secondaires : amélioration de l'état général perçue par le patient selon l'échelle PGI-C et par le médecin selon la CGI-C	Amélioration de la SDE par rapport au placebo, avec un effet dose-réponse : À 37,5 mg : – TME 4,5 min (1,2–7,9) $p=0,009$ – ESS –1,9 (–3,4 à –0,3) $p=0,016$ À 75 mg : – TME : 8,9 min (5,6–12,1) $p<0,0001$ – ESS : –1,7 (–3,2 à –0,2) $p=0,023$ À 150 mg : – TME : 10,97 min (8,1–13,4), $p<0,0001$ – ESS : –4,5 (–5,7 à –3,2), $p<0,0001$ À 300 mg : – TME : 12,8 min (10,0–15,6), $p<0,0001$ – ESS : –4,7 (–5,9 à –3,4), $p<0,0001$	Effet dose-réponse au niveau CV : petite augmentation (mais significative) de la pression artérielle (2,5 [0,4–4,6]) Meilleure réponse avec la dose la plus élevée, 300 mg/j ^a Les patients qui ont refusé d'essayer un traitement primaire du SAHOS ont été exclus de cette étude

Tableau 3 (Suite)

Publication	Design de l'étude, durée	Population	Critères d'exclusion, de non-inclusion	Évaluation, méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Strollo et al., 2019 [197] OSA TONES 4	Étude randomisée de sevrage de 6 semaines, en double aveugle, contrôlée, contre placebo (2 semaines de solriamfetol à 75, 150 ou 300 mg versus placebo dans la phase de sevrage)	124 patients adultes avec SAHOS randomisés pour continuer le traitement actif, ou le placebo	Travail posté ou de nuit ou à horaires très variables Consommation de substances ou traitements pouvant affecter la SDE (durant une période précédant l'étude de 5 demi-vies de la substance) Dépendance à la nicotine avec un effet sur le sommeil Consommation excessive de caféine la semaine précédant l'étude Tout autre condition que le SAHOS pouvant expliquer la SDE Trouble médical, chirurgical, comportemental, ou psychiatrique instable pouvant interférer avec le déroulement de l'étude Grossesse ou allaitement	Critères principaux : changement entre l'inclusion et la semaine 12 de la latence moyenne d'endormissement au TME, et du score d'ESS Critères secondaires : amélioration de l'état général perçue par le patient selon l'échelle PGI-C et par le médecin selon la CGI-C	Amélioration de la SDE par rapport au placebo pendant la phase de sevrage : – TME : 11,2 min (7,8–14,6), $p<0,0001$ – ESS : –4,6 (–6,4 à –2,8), $p<0,0001$	Pas de rebond de SDE ni d'effet sevrage Population sélectionnée incluant seulement les sujets améliorés en phase stable
Malhotra et al., 2020 [198] TONES 5	Étude d'extension, à long terme (1 an) ^b – 2 semaines de titration puis phase de maintien ; après 6 mois : randomisation solriamfetol/placebo puis 2 semaines de sevrage	417 patients adultes avec SAHOS, dont 282 dans la phase de randomisation et sevrage	Mêmes critères que les 2 études précédentes (OSA TONES 3 et 4) Patients des études précédentes ayant eu des effets indésirables majeurs présumés en lien avec le solriamfetol	Critère principal : changement du score d'ESS Critère secondaire : amélioration de l'état général perçue par le patient selon l'échelle PGI-C et par le médecin selon la CGI-C	Amélioration de la SDE par rapport au placebo pendant la phase de sevrage : –3,7 (–4,8 à –2,65), $p<0,0001$	Effet maintenu à long terme

Publication	Design de l'étude, durée	Population	Critères d'exclusion, de non-inclusion	Évaluation, méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Pitolisant, Ozawade [®] Pépin et al., 2021 [199] HAROSA 1	Étude de phase 3, de 12 semaines, randomisée contre placebo, en double aveugle (pitolisant à 5, 10, 20 mg/j versus placebo)	244 patients adultes avec SAHOS traité, observants à la PPC	Antécédent d'un trouble médical autre que le SAHOS pouvant expliquer la SDE (insomnie chronique sévère, narcolepsie, syndrome des jambes sans repos, privation de sommeil) Travail posté ou de nuit Antécédent de traitement chirurgical du SAHOS, utilisation d'une OAM Abus ou dépendance actuelle ou récente à une substance Pathologie médicale (ou antécédent) instable, en particulier CV (infarctus du myocarde récent, angor, HTA, arythmie, QT long > 450 ms, hypertrophie du ventricule gauche, prolapsus de valve mitrale) Consommation de substances ou traitements pouvant affecter la SDE Trouble psychiatrique ou n'importe quelle condition pouvant interférer avec le bon déroulement de l'étude Grossesse ou allaitement	Critère principal : changement du score d'ESS Critère secondaire : test d'OSLER, EQ-5D, sécurité	Amélioration de la SDE par rapport au placebo : -2,6 (3,9 à -1,4), p < 0,001	Amélioration aussi sur les tests objectifs Pas d'effets CV

Publication	Design de l'étude, durée	Population	Critères d'exclusion, de non-inclusion	Évaluation, méthodes	Résultats principaux	Commentaires
Dauvilliers et al., 2020 [200] HAROSA 2	Étude de phase 3, de 12 semaines, randomisée contre placebo, en double aveugle (pitolisant à 5, 10, 20 mg/j versus placebo)	268 patients adultes avec SAHOS, en échec de traitement par PPC	Antécédent d'un trouble médical autre que le SAHOS pouvant expliquer la SDE (index des PLMS éveillants > 10/h, score BDI-13 items > 16 ou idées suicidaires sur l'item suicide, score Mini Mental State Examination < 28, IMC > 40 ^a) Chirurgie pour le SAHOS, dont uvulopalatopharyngoplastie Utilisation d'une OAM Travail posté ou de nuit Abus ou dépendance actuelle ou récente à une substance, alcool, drogue Pathologie médicale instable ou « significative » Trouble psychiatrique ou du comportement pouvant interférer avec l'étude Utilisation de traitement pouvant affecter la SDE	Critère principal : changement du score d'ESS Critère secondaire : test d'OSLER, EQ-5D, sécurité	Amélioration de la SDE par rapport au placebo : -2,8 (-4,0 à -1,5), p < 0,001	Pas d'effets indésirables notament CV Les pathologies CV (infarctus du myocarde, angor, HTA, arythmie, QT long > 450 ms, hypertrophie du ventricule gauche, prolapsus de valve mitrale) n'étaient pas un critère d'exclusion, sauf si l'investigateur l'estimait

CGI-C : Clinical Global Impression of Change ; CV : cardiovasculaire ; EQ-5D : European Quality of Life-five dimensions ; ESS : Epworth Sleepiness Scale ; HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle ; OAM : orthèse d'avancée mandibulaire ; PGI-C : Patient Global Impression of Change ; PLMS : *periodic legs movements during sleep* ; PPC : pression positive continue ; SAHOS : syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil ; SDE : somnolence diurne excessive ; TLE : tests itératifs de latence d'endormissement ; TME : tests de maintien d'éveil.

^a Noter que la dose de 300 mg/j n'a pas l'AMM.

^b Étude à long terme également dans la narcolepsie sur 226 patients.

^c Les auteurs précisent : « du fait du risque de syndrome obésité–hypoventilation, et parce que l'obésité morbide peut être responsable de SDE ».

Prise en charge non médicamenteuse de la somnolence, éducation thérapeutique

Même en dehors d'une condition de dette de sommeil, des mesures comportementales d'hygiène de sommeil (mise en place d'horaires de sommeil réguliers, éviction de situations de privation de sommeil, programmation de siestes anticipées en privilégiant les siestes de courte durée < 15–20 min) peuvent réduire la SDE et devraient être envisagées de façon

systématique, quelle que soit la cause de la SDE. L'exercice physique régulier, l'exposition à la lumière du jour, surtout le matin, la prise de repas réguliers, contenant moins de sucres rapides, la consommation de thé et de café font partie des thérapies non médicamenteuses de la SDE. L'éducation thérapeutique du patient concernant sa maladie et son traitement est essentielle et fait partie intégrante d'une prise en charge de qualité. L'effet délétère de certains traitements sur la vigilance, en particulier les traitements sédatifs (Fig. 5) doit être expliqué aux patients, afin de limiter la iatrogénie et l'automédication. Chez un patient avec un SAHOS traité au long cours par PPC, la co-prescription d'une molécule éveillante et d'un traitement avec un effet sédatif doit rester exceptionnelle, et seulement après avoir envisagé au préalable avec le patient toutes les possibilités : arrêt du traitement sédatif, changement de classe thérapeutique, diminution des posologies, modifications des horaires de prise (soir vs après-midi ou matin). Les auteurs de ce consensus estiment **qu'une discussion collégiale est nécessaire** pour introduire une molécule éveillante dans ce contexte.

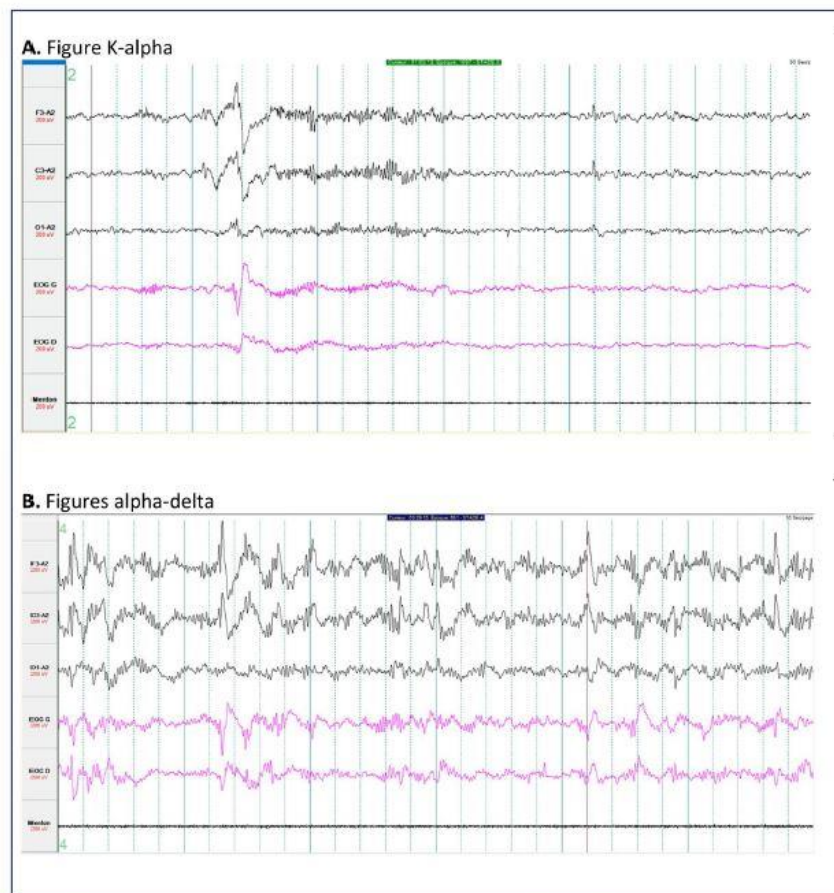


Figure 7. Époques de 30 secondes en polysomnographie illustrant : (A) un éveil bref précédé d'un complexe K (figure K-alpha), et (B) une surcharge alpha sur les ondes delta du stade N3 (figures alpha-delta).

Prise en charge de la somnolence par un traitement médicamenteux éveillant

Après un bilan exhaustif, et si la somnolence est constante, handicapante et insensible aux mesures comportementales (allongement du temps de sommeil, repos, siestes), la prescription d'une molécule éveillante peut être envisagée (Figure de synthèse, Fig. 1). La Fig. 8 précise les intitulés des AMM des deux traitements disponibles en France : solriamfetol et pitolisant,

et les conditions de remboursement par la sécurité sociale. Initialement, ces deux molécules ont été testées et ont aussi obtenu l'AMM dans la narcolepsie. Le pitolisant est commercialisé sous le nom de Wakix® dans cette indication, mais il s'agit de la même molécule. Un résumé des essais cliniques de l'efficacité et la tolérance de ces deux molécules dans la SDEr du patient avec un SAHOS est proposé dans le Tableau 3 [113,197—200] (études « princeps » seulement). Les critères d'exclusion en particulier sont précisément listés, afin de bien comprendre sur quelles populations ont été réalisées ces essais cliniques. Il existe en effet des différences entre les essais cliniques (populations sélectionnées), les libellés d'AMM, et les critères de remboursement. La sécurité et l'efficacité de ces traitements dans cette indication chez les enfants et adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. De même, les essais cliniques ont été réalisés chez des patients qui n'avaient pas d'abus ni de dépendance (ni actuelle ni passée) à des substances, et il y a très peu de données dans les populations avec des troubles psychiatriques, qui requièrent donc des études de tolérance future. Cependant, il reste possible, dans certains cas, de co-prescrire une molécule éveillante et un traitement à visée psychiatrique, mais ceci doit être envisagé seulement après avis spécialisé auprès d'un psychiatre, et dans le cadre d'un suivi régulier et concerté avec la prise en charge psychiatrique. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) du solriamfetol et du pitolisant sont retranscrites ci-dessous.

Solriamfetol, Sunosi®

Le mécanisme d'action de ce traitement éveillant est lié à une inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline [201,202]. Le solriamfetol se lie aux transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline, il n'interfère que peu avec les transporteurs de la sérotonine. Il inhibe la recapture présynaptique de la dopamine et de la noradrénaline par ces transporteurs, ce qui en augmente le taux dans la fente synaptique. Par contre le solriamfetol ne « force » pas leur libération par le neurone présynaptique (sauf s'il est utilisé à des doses supra-maximales). Ceci explique l'absence de rebond d'hypersomnie au sevrage en solriamfetol chez le rongeur[203]. Par rapport au modafinil (dont le mode d'action utilise le transporteur de la dopamine), le solriamfetol a cette action supplémentaire facilitatrice sur la transmission noradrénergique. Il n'a aucune action sur la transmission histaminergique ni orexinergique. Il a peu de potentiel addictif. Le solriamfetol a des effets cardiovasculaires (tachycardie, hypertension possible par hypertonie sympathique). Cet effet est dose-dépendant, et reste mesuré aux doses thérapeutiques.

En pratique

La dose initiale recommandée est de 37,5 mg/j au réveil le matin en une prise, par voie orale, au cours ou en dehors des repas. Il existe des comprimés sécables, de 75 mg et de

150 mg. En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être augmentée en doublant la dose à intervalles d'au moins 3 jours, avec une dose quotidienne maximale de 150 mg/j. La prescription n'est pas sur ordonnance sécurisée, mais la prescription initiale est hospitalière. Elle est réservée aux spécialistes en neurologie, en pneumologie ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil, et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil (voir le résumé des caractéristiques du produit RCP SOLRIAMFETOL et avis de la

commission de transparence). Eux seuls sont habilités à poursuivre cette prescription. Les contre-indications principales sont les comorbidités cardiovasculaires non stabilisées : antécédents d'infarctus du myocarde au cours de l'année précédente, angor instable, HTA non-contrôlée, arythmies graves et autres affections cardiaques graves, et le traitement concomitant par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours après la fin de ce traitement. S'il existe un doute sur la stabilité de comorbidités cardiovasculaires, et en fonction du jugement clinique, l'avis d'un cardiologue peut être demandé, pour vérifier la stabilité des troubles cardiovasculaires, s'assurer que leur prise en charge est optimale, et discuter la balance bénéfice—risque de la prescription. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées, les nausées, et une perte d'appétit qui conduit à une perte de poids > 5 % dans une sous-population de patients traités [204].

Populations particulières

Les données disponibles chez les patients âgés (> 65 ans) sont limitées et l'utilisation de doses plus faibles et une surveillance étroite doivent être envisagées dans cette population. Le solriamfetol est éliminé principalement par voie rénale et un ajustement de la dose peut être nécessaire. Il n'a pas été évalué chez les patients avec des troubles psychotiques ou un trouble bipolaire. Une attention particulière doit être portée à ces patients, en raison d'effets indésirables psychiatriques susceptibles d'exacerber les troubles psychiatriques : par exemple des épisodes maniaques induits. Les patients traités doivent être étroitement surveillés afin de détecter des effets indésirables tels que l'anxiété, l'insomnie et l'irritabilité. Ces effets indésirables ont été fréquemment observés en début de traitement mais ont eu tendance à se résoudre avec la poursuite du traitement. En cas de persistance ou d'aggravation, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés. Une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer, car l'administration du solriamfetol durant la grossesse n'est pas recommandée selon les recommandations en vigueur. Le solriamfetol n'a pas d'interaction pharmacocinétique avec les contraceptifs oraux.

Les patients avec comorbidités cardiovasculaires nombreuses (mais stables, sinon il s'agit d'une contre-indication) doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée, notamment tensionnelle, et un avis spécialisé auprès d'un cardiologue doit être demandé pour discuter la balance bénéfice—risque de la prescription.

Surveillance

Il est recommandé de mesurer la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FC) avant l'instauration du traitement, et de les contrôler ensuite régulièrement, en particulier après une augmentation de la dose, idéalement par auto-mesure tensionnelle (recommandation HAS) ou par mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA). En effet, le solriamfetol semble augmenter la PA systolique, la PA diastolique et la FC de façon dose-dépendante (notamment au-dessus de 150 mg/j, ce qui explique que la dose de 300 mg/j n'ait pas l'AMM). Cette augmentation de PA existe en journée mais ne modifie pas les caractéristiques de la PA nocturne du fait des caractéristiques pharmacocinétiques. La balance bénéfice risque doit être soigneusement évaluée à l'initiation et lors du suivi. Une hypertension artérielle (HTA) préexistante doit être stabilisée avant l'instauration du traitement, et les patients avec un

risque plus élevé d'événements cardiovasculaires majeurs (notamment HTA préexistante, maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, patients âgés), doivent être traités avec prudence. La nécessité de poursuivre le solriamfetol doit être évaluée à intervalles réguliers. Si un patient présente des augmentations de la PA ou de la FC qui ne peuvent pas être contrôlées par une réduction de la dose ou par une autre intervention médicale appropriée, l'arrêt du solriamfetol doit être envisagé. La nécessité d'un traitement continu ainsi que la dose appropriée doivent être réévaluées périodiquement pendant le traitement au long cours. Ceci est d'autant plus important que les patients atteints de SAHOS présentent souvent de multiples facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, diabète, dyslipidémie, surpoids.

- **Pitolisant, Ozawade®** : est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue des voies aériennes (PPC), ou ne tolérant pas ce traitement

Remboursement Sécurité Sociale à 65% dans l'indication : amélioration de l'éveil et réduction de la SDE chez les patients adultes présentant un SAHOS modéré à sévère et étant :

- soit observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante,
- soit intolérants à ce traitement.

Prescription : La prescription initiale est hospitalière de même que chaque année de re-prescription du produit. Elle est réservée aux spécialistes en pneumologie ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil ou aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Dans l'année calendaire de la prescription, le renouvellement peut être fait par un médecin sans restriction, mais le patient doit revenir annuellement. Voir [RCP](#) et avis de la [commission de transparence](#).

- **Solriamfetol, Sunosi®** : est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la SDE chez les patients adultes présentant un SAHOS dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC.

Remboursement Sécurité Sociale à 65% dans l'indication : amélioration de l'éveil et réduction de la SDE chez les patients adultes observants à un traitement primaire du SAHOS tel que la PPC, et dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante.

Prescription : La prescription initiale est hospitalière. Elle est réservée aux spécialistes en neurologie, en pneumologie ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil, et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil qui seuls sont habilités à poursuivre cette prescription. Voir [RCP](#) et avis de la [commission de transparence](#).

Figure 8. Intitulés des autorisations de mise sur le marché (AMM) du solriamfetol et du pitolisant dans la SDE résiduelle du patient avec syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), critères de remboursement, prescription en France. Les hyperliens: [RCP \(Pitolisant\)](#), [commission de transparence \(Pitolisant\)](#), [RCP \(Solriamfetol\)](#), [commission de transparence \(Solriamfetol\)](#).

Le solriamfetol est contre-indiqué en cas d'affections cardiaques graves ce qui inclut l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et les autres causes d'hypertension pulmonaire (en particulier associée à une insuffisance cardiaque gauche, aux maladies respiratoires chroniques ou à une maladie thromboembolique chronique) et les atteintes valvulaires sévères. Les patients avec comorbidités cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée, notamment tensionnelle, auprès d'un cardiologue pour confirmer le bon rapport balance bénéfique—risque de la prescription.

Cas particulier de l'HTAP

De potentielles complications de type HTAP ou valvulopathies associées au solriamfetol ne peuvent pas être à ce jour formellement écartées, même si ce risque n'est pas avéré en l'état actuel des connaissances, dans les indications et aux doses usuelles. Ce risque pourrait ainsi exister également en théorie pour toutes les autres molécules éveillantes. En cas de doute diagnostique, une déclaration immédiate auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de votre territoire est obligatoire (rfcrpv.fr). Il est donc important d'informer les patients qu'il faut consulter rapidement en cas d'apparition d'une dyspnée afin de limiter un retard diagnostique de ces complications potentiellement sévères. L'échographie cardiaque, examen de dépistage de ces deux complications, doit être réalisée par un praticien informé de la recherche de ces maladies en cas d'apparition de symptômes évocateurs (dyspnée, malaise, syncope, souffle cardiaque, signes cliniques d'insuffisance cardiaque). Une radiographie de thorax et un dosage de NT-proBNP ou BNP peuvent compléter le bilan de dépistage. En cas d'examen anormal faisant suspecter une HTAP ou une valvulopathie, le patient devra être orienté vers un centre spécialisé. L'HTAP est une maladie rare et il existe un réseau national de centre de compétence (PulmoTension) coordonnés par un centre de référence (service de pneumologie, hôpital Bicêtre, AP—HP, université Paris-Saclay, site internet RESPIFIL). Le diagnostic d'HTAP pourra être confirmé ou infirmé par cathétérisme cardiaque droit réalisé dans un de ces centres spécialisés. En cas de suspicion de valvulopathie, un avis spécialisé dans un centre cardiologique ayant l'expertise multidisciplinaire des valvulopathies médicamenteuses est recommandé. Le somnologue doit être particulièrement attentif en cas de facteurs de risque connu d'HTAP chez ces patients : connectivites, hypertension portale, infection VIH, cardiopathie congénitale ou prédisposition génétique à l'HTAP.

Chez les patients observants, un traitement pharmacologique éveillant peut, en théorie, réduire leur motivation à utiliser la PPC, et ceci avait été observé notamment avec le modafinil. Cependant les données à court et à long terme pour le solriamfetol ne démontrent à ce jour pas de réduction de cette observance [113,205]. L'étude du risque addictif du solriamfetol a démontré un potentiel addictif inférieur à, ou comparable au stimulant phentermine [206]. Il figure sur la liste des drogues addictives aux États-Unis (FDA) avec un potentiel globalement équivalent au modafinil (plus faible que le méthylphénidate).

Pitolisant, Ozawade®

Le mécanisme d'action de ce traitement est particulier : c'est un antagoniste/agoniste inverse du récepteur H3 de l'histamine. En bloquant ces récepteurs présynaptiques, il renforce la transmission histaminergique. Il module aussi indirectement d'autres systèmes de neurotransmetteurs augmentant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine. Le pitolisant est dénué d'effet vasopresseur chez l'animal et chez l'humain [199, 200, 202].

En pratique

Ce traitement doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La prise se fait au réveil le matin en une prise, par voie orale, au

cours du petit déjeuner, et avant midi. L'indication concerne le SAHOS modéré à sévère, pas le SAHOS léger. La prescription n'est pas sur ordonnance sécurisée, mais la prescription initiale est hospitalière, de même que chaque année de represcription du produit. Elle est réservée aux spécialistes en pneumologie ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil ou aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Dans l'année calendaire de la prescription, le renouvellement peut être fait par un médecin sans restriction, mais le patient doit revenir annuellement. Le traitement doit être initié par « un médecin spécialiste du SAHOS et des risques cardiovasculaires » (voir RCP PITOLISANT et avis de la commission de transparence). Le SAHOS doit être réévalué annuellement, au minimum lors d'une consultation. Il existe 2 dosages : comprimés de 4,5 mg et de 18 mg. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser 18 mg/j (des doses plus faibles que celles utilisées dans la narcolepsie [207]). La 1^{ère} semaine une posologie initiale de 4,5 mg/j est proposée, puis la 2^{ème} semaine, la posologie peut être augmentée à 9 mg/j, et la 3^{ème} semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg/j ou diminuée à 4,5 mg/j. La dose peut ensuite être diminuée (jusqu'à 4,5 mg/j) à tout moment ou augmentée (jusqu'à 18 mg/j) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient. La seule contre-indication est l'insuffisance hépatique sévère. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et l'insomnie (se manifestant surtout par des réveils plus fréquents la nuit). De très rares cas d'épisode dépressif (3 %) et de virage maniaque ont été rapportés sous pitolisant.

Populations particulières

Les données disponibles chez les patients âgés (> 65 ans) sont limitées et l'utilisation de doses plus faibles et une surveillance étroite doivent être envisagées dans cette population. Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou un trouble dépressif caractérisé sévère avec un risque suicidaire. Une contraception efficace est recommandée chez les femmes en âge de procréer, car l'administration du pitolisant durant la grossesse n'est pas recommandée selon les recommandations en vigueur. Il existe une interaction pharmacocinétique « théorique » avec les contraceptifs oraux (établi à partir de données *in vitro* : potentiel effet d'induction du cytochrome CYP3A4, donc potentielle réduction de l'efficacité de la contraception hormonale) [208] ; un autre mode de contraception peut donc être proposé. En pratique cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de données chez la femme démontrant effectivement une diminution d'efficacité de la contraception sous pitolisant.

Surveillance

Les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques peuvent modifier l'efficacité du pitolisant du fait de leur action antagoniste du récepteur de l'histamine H1, et peuvent annuler l'effet de l'histamine endogène libérée dans le cerveau sous l'effet du pitolisant. Une alternative doit être utilisée. Les antihistaminiques (antagonistes du récepteur H1) qui traversent la barrière hémato-encéphalique peuvent altérer l'efficacité du pitolisant et une alternative doit être utilisée. L'association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT ou avec risque de troubles de la repolarisation (halopéridol, rispéridone, érythromycine, clarithromycine, etc.) peut être faite, mais sous une surveillance étroite. Il n'y a pas de surveillance particulière à

prévoir concernant la PA et la FC chez les patients en général. Cependant il est raisonnable de proposer une surveillance chez le sujet à risque (HTA connue, risque cardiovasculaire élevé, chiffres tensionnels limites à l'initiation), par auto-mesure tensionnelle. Le pitolisant peut allonger l'intervalle QT, mais les données actuelles montrent qu'il n'a pas d'impact sur la sécurité cardiovasculaire chez les patients avec SAHOS, traités [199] ou non par PPC [200]. Ces études réalisées chez des patients traités et non traités par PPC n'ont pas montré de changement sur la TA ni la FC. La balance bénéfice—risque, la nécessité de poursuivre le pitolisant, ainsi que la dose, doivent être réévaluées à intervalles réguliers. Il s'agit de contrôler l'observance, notamment d'encourager le patient à poursuivre le traitement du SAHOS, à avoir une bonne hygiène de sommeil. Il n'y a pas de données à l'heure actuelle sur l'impact que le pitolisant prescrit dans la SDEr pourrait avoir sur l'observance de la PPC (mais il n'y a pas de sur-risque cardiovasculaire attendu dans le groupe des non-observants, selon les données publiées [200]).

L'étude du risque addictif du pitolisant, réalisée à la demande de la FDA, a démontré un potentiel addictif comparable au placebo [209]. Il ne figure donc pas sur la liste des drogues addictives aux États-Unis (site de la FDA).

Autres traitements éveillants

D'autres traitements éveillants tels que le modafinil, le méthylphénidate, les amphétamines, sont parfois utilisés hors AMM pour traiter la SDEr dans le SAHOS. Le modafinil a montré un effet bénéfique sur la SDEr dans des essais en double aveugle contre placebo de grands effectifs : il a donc obtenu l'indication dans la SDEr en 2004, en notant qu'une réduction de l'observance à la PPC avait été observée sous combinaison PPC et modafinil. Il a perdu cette indication en France en 2011 dans le cadre d'une réévaluation globale du modafinil dans différentes indications, à la suite de signalements d'effets indésirables psychiatriques, d'un cas de Stevens—Johnson chez un enfant, et de modifications de la pression artérielle modestes. Le niveau de preuve est insuffisant, en l'absence d'essais randomisé contrôlés disponibles, pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du méthylphénidate et des amphétamines dans cette indication. Les effets secondaires de ces médicaments, et leur potentiel d'abus et d'addiction limitent leur utilisation. Au niveau périphérique, à court terme, l'effet sympathomimétique des amphétaminiques entraîne une stimulation cardiaque avec une tachycardie associée à des palpitations, une HTA et des troubles du rythme. Au long cours, les données de pharmacovigilance, collectées pendant une trentaine d'années suite à l'utilisation de certains amphétaminiques comme anorexigènes, en particulier la fenfluramine (PONDERAL retiré du marché français en 1997), la dexfenfluramine (ISOMERIDE retiré du marché français en 1997) et le benfluorex (MEDIATOR retiré du marché français en 2009), ont permis de confirmer un risque d'HTAP et de valvulopathies irréversibles associées aux amphétaminiques [210—214].

Dans la SDEr du SAHOS, les auteurs du consensus estiment que **ces traitements ne sont pas recommandés**.

Points clés — Recommandations

AVANT d'envisager la prescription d'un traitement éveillant chez un patient avec un SAHOS traité au long cours par PPC et présentant une SDEr :

•Il est recommandé de : (1) réaliser une démarche diagnostic initiale pour éliminer une insuffisance de sommeil, une pathologie du sommeil, de l'éveil ou du rythme circadien, la prise de substances ou médicaments sédatifs et une pathologie neurologique, psychiatrique, ORL ou médicale responsable de SDE, et (2) vérifier l'efficacité et l'observance de la PPC (au moins 6 h/nuit, la majorité des nuits, depuis au moins 6 mois).

•Il est recommandé de mettre en place des mesures visant à améliorer l'hygiène de sommeil et à réduire la SDE : siestes programmées, exposition à la lumière du jour le matin, exercice physique régulier, évitement des repas trop riches, gras et sucrés, et consommation de thé ou café.

•Il est recommandé de faire appel à un spécialiste du sommeil, qui complètera le bilan (PSG, TILE, etc.), dans les situations suivantes :

◦Quand le patient n'est pas suffisamment observant à la PPC, malgré ses efforts, et les efforts du médecin pour optimiser cette observance.

◦Quand il existe des causes potentielles de SDE, autres que le SAHOS, en particulier multiples (par exemple : symptômes dépressifs, dette chronique de sommeil, dans un contexte d'obésité).

◦Quand il y a des « Red Flags » (Fig. 2) alertant sur la présence d'une hypersomnolence d'origine centrale.

◦Quand il y a des troubles comorbides, notamment d'autres troubles du sommeil cliniquement significatifs : syndrome des jambes sans repos, insomnie, obstruction nasale nocturne, etc.

•Chez le patient avec des comorbidités psychiatriques, il est recommandé de demander l'avis d'un psychiatre pour vérifier la stabilité des troubles psychiatriques, s'assurer que leur prise en charge est optimale, et discuter la balance bénéfice—risque de la prescription.

•Chez le patient pour qui il existe un doute sur la stabilité de comorbidités cardiovasculaires, et en particulier avant la prescription de solriamfetol, il est recommandé de demander l'avis d'un cardiologue pour vérifier la stabilité des troubles cardiovasculaires, s'assurer que leur prise en charge est optimale, et discuter la balance bénéfice—risque de la prescription.

•Il n'est pas recommandé de co-prescrire un traitement éveillant et un traitement avec un effet sédatif, dans la plupart des cas. Cette co-prescription reste possible dans certaines situations exceptionnelles, et seulement après avoir envisagé au préalable avec le patient toutes les possibilités : arrêt du traitement sédatif, changement de classe thérapeutique, diminution des posologies, modification des horaires de prise. Une discussion collégiale est alors indispensable pour valider cette prescription.

Choix du traitement éveillant :

•La prescription initiale du pitolisant et du solriamfetol est hospitalière, de même que le renouvellement annuel. Elle est réservée aux spécialistes en pneumologie, neurologie, ou titulaires

de la Formation Spécialisée Transversale(FST) Sommeil et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil.

•Il est recommandé de prendre une mesure de la PA et de la FC à l'instauration du traitement

•Le choix du traitement de 1^{re} ou de 2nd ligne dépend du jugement clinique:

◦*Il est proposé de prescrire en 1^{re} ligne le pitolisant, en cas de comorbidités cardiovasculaires ou des facteurs de risque d'HTAP ou psychiatriques.*

◦*En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du 1^{er} traitement éveillant (pitolisant ou solriamfetol), le 2^e traitement peut être proposé, en l'absence de contre-indication.*

•Il est recommandé de ne pas prescrire de traitements éveillants hors AMM en 1^{re} ou 2^e intention, tels que le modafinil, le méthylphénidate, ou les amphétamines.

APRES la prescription d'un traitement éveillant chez un patient avec un SAHOS traité :

• Il est recommandé de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement, et de réaliser une surveillance à intervalles réguliers. Les auteurs de ce consensus proposent par exemple un suivi à 3 mois après introduction, puis entre 6 mois et 1 an, puis un suivi annuel, à adapter selon le jugement clinique. Il est recommandé d'inclure dans ce suivi :

- *L'évaluation subjective de l'efficacité du traitement(interrogatoire, échelles).*
- *L'évaluation de la tolérance, des effets secondaires.*
- *L'évaluation des symptômes psychiatriques en particulier anxieux et dépressifs.*
- *Une mesure de la FC et de la PA :*

— *Pour le solriamfetol : il est recommandé de contrôler régulièrement la PA et la FC, en particulier après une augmentation de la dose, idéalement par auto-mesure tensionnelle ou par MAPA, chez tous les patients.*

— *Pour le pitolisant : il est recommandé de contrôler régulièrement la PA et la FC, par auto-mesure tensionnelle, chez le sujet à risque (HTA connue, risque cardiovasculaire élevé, chiffres tensionnels limites à l'initiation).*

- *La vérification de l'observance et de l'efficacité du traitement primaire du SAHOS4.*
- *La recherche et réévaluation des autres causes de SDE qui pourraient être traitées, même si elles étaient absentes initialement.*

• En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'HTAP ou valvulopathie (dyspnée, malaise, syncope, souffle cardiaque, insuffisance cardiaque) chez un patient traité par un médicament éveillant pour sa SDEr, il est recommandé de réaliser une échographie cardiaque. En cas de résultat anormal faisant suspecter une HTAP ou une valvulopathie, le patient devra être orienté vers un centre spécialisé.

• En cas d'apparition de symptômes psychiatriques chez un patient traité par un médicament éveillant pour sa SDEr il est recommandé de demander une évaluation psychiatrique.

• *Il est impératif de réaliser des TME chez les conducteurs (délai minimum de 1 mois après introduction du traitement) pour confirmer la restauration de l'éveil et renouveler l'aptitude à la conduite de véhicules motorisés (pour les délais, voir partie Conséquences médico-légales, conduite et Arrêté 28 mars 22).*

⁴Dans certaines situations il faut réévaluer/réindexer le SAHOS lors du suivi, par exemple en cas de perte de poids, après une chirurgie bariatrique, après une prise en charge chirurgicale du SAHOS, ou lors de l'apparition de comorbidités(le SAHOS peut parfois être réversible, mais aussi s'aggraver ou changer de phénotype).

Indication d'un traitement éveillant dans la SDE des patients en échec de PPC

L'indication d'un traitement pharmacologique éveillant dans la SDE des patients en échec de PPC (ou chez qui elle est contre-indiquée) est une situation complexe qui pose de multiples questions, et qui fait débat au sein de la communauté scientifique et de notre groupe de consensus [200,215]. Certains d'entre nous craignent que cette attitude clinique revienne à « fouetter un cheval fatigué » et notent qu'il n'est pas encore démontré que la prise de pitolisant chez un patient somnolent souffrant d'un SAHOS non traité le protégerait contre le risque d'accident lors de la conduite d'un véhicule ou d'une machine. Si la somnolence fait, selon l'avis du clinicien, courir un tel risque à son patient, il semble cliniquement logique de pratiquer un TME avant et après la prescription du produit éveillant. En effet, le pitolisant (Ozawade®) a reçu l'AMM dans l'indication de patients ayant testé la PPC, étant intolérants à celle-ci et ayant testé l'OAM (ou avec contre-indication à celle-ci). Cela fait suite à un unique essai randomisé contrôlé ayant montré une efficacité sur la somnolence de ces patients qui avaient un score ESS en moyenne à 15 en début d'essai, sans effets indésirables cardiovasculaires. À noter que l'effet du placebo était important (-3,6 points sur le score ESS), ce qui illustre bien la variabilité du score ESS au cours du temps. L'efficacité du pitolisant comme celle du solriamfetol en terme d'amélioration de la somnolence subjective et objective est la même chez les patients traités ou pas par PPC. Dans tous les cas, une molécule éveillante ne doit en aucun cas être considérée comme un traitement primaire du SAHOS.

Pour tous les patients souffrant de SAHOS, des efforts doivent être faits pour maximiser l'observance, optimiser le traitement primaire du SAHOS et son observance : éducation thérapeutique, réduction pondérale, et alternatives thérapeutiques. Parmi celles-ci on peut citer l'OAM, la thérapie positionnelle, le traitement chirurgical ORL si indication thérapeutique confirmée (à l'examen éveillé en cas d'hypertrophie amygdalienne grade 3/4 de Friedman sans obstruction rétro-basilinguale majeure [score de Mallampati 1/2], ou lors de la réalisation d'une endoscopie sous sommeil induit pour contre-indiquer la chirurgie en cas de phénotype obstructif, pronostique de non-réponse à la chirurgie) (voir recommandations françaises 2022 SPLF/SFORL/SFAR/AFSORL [139]). L'option thérapeutique par stimulateur du nerf hypoglosse en cas d'échec de PPC et d'OAM chez des patients symptomatiques présentant un SAHOS modéré à sévère (IAH entre 15 et 50/h) peut être proposée au patient, en l'absence de collapsus concentrique du voile et si l'IMC < 32 kg/m² (avis favorable de l'HAS mars 2022, amélioration du service attendu [ASA] IV).

Si cette démarche est un échec malgré tous les efforts du patient (et les efforts du médecin pour le convaincre), alors la décision d'introduire un traitement pharmacologique repose sur le jugement clinique, bien entendu après la recherche de toutes les causes autres que le SAHOS pouvant potentiellement expliquer la SDEr (voir parties précédentes *Prise en charge comportementale de la somnolence : dette de sommeil à Prise en charge non médicamenteuse de la somnolence, éducation thérapeutique*). Cette prescription pourra notamment être envisagée quand la SDE est particulièrement gênante ou dangereuse, mais aussi quand le patient est demandeur d'un traitement. Il est toutefois vivement recommandé de demander l'avis d'un spécialiste du sommeil au préalable, d'ailleurs cette prescription est restreinte (voir plus bas). La prescription d'une telle molécule impose de réévaluer régulièrement la situation et de contrôler annuellement le SAHOS (au minimum lors d'une consultation, voire une ré-indexation par une PV ou PSG), et ne dispense pas d'essayer à nouveau un traitement primaire du SAHOS. À noter qu'il n'existe pas de données pour les autres traitements du SAHOS (OAM ou chirurgicaux notamment), pour lesquels le patient pourrait être en échec, puisque l'étude concernait les patients en échec de PPC.

Points clés — Recommandations

AVANT d'envisager la prescription de pitolisant chez un patient en échec de traitements primaires du SAHOS :

•Il est recommandé de réaliser une démarche diagnostic initiale pour éliminer une insuffisance de sommeil, une pathologie du sommeil, de l'éveil ou du rythme circadien, la prise de substances ou médicaments sédatifs, une pathologie neurologique, psychiatrique ou médicale responsable de la SDE(Figure de synthèse, Fig. 1) ;

•Il est recommandé de mettre en place des mesures visant à améliorer l'hygiène de sommeil et à réduire la SDE : siestes programmées, exposition à la lumière du jour le matin, exercice physique régulier, évitement des repas trop riches, gras et sucrés, et consommation de thé ou café ;

•Il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste du sommeil avant d'introduire ce traitement pour compléter le bilan et envisager toutes les solutions de traitement du SAHOS. En particulier, il est recommandé de faire réaliser une évaluation ORL pour préciser le phénotype anatomique du SAOS.APRÈS la prescription de pitolisant chez un patient en échec de traitements primaires du SAHOS

•Il est recommandé de réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement, et de réaliser une surveillance à intervalles réguliers. Les auteurs de ce consensus proposent par exemple un suivi à 3 mois après introduction, puis entre 6 mois et 1 an, puis un suivi annuel, à adapter selon le jugement clinique ;

•Il est recommandé d'inclure dans ce suivi :

◦L'évaluation subjective de l'efficacité du traitement (interrogatoire, auto-questionnaires),

◦L'évaluation de la tolérance, des effets secondaires (en particulier insomnie, céphalées et symptômes psychiatriques en particulier anxieux et dépressifs),

◦Un examen clinique avec surveillance des facteurs de risque cardiovasculaires : poids, mesure de la FC et de la PA5. En particulier, il est recommandé de contrôler la PA et la FC chez le

sujet à risque (HTA connue, risque cardiovasculaire élevé, chiffres tensionnels limites à l'initiation), par auto-mesure tensionnelle,

◦La discussion avec le patient, à chaque visite, de reprendre un traitement primaire du SAHOS, ou une alternative si ce traitement a été précédemment abandonné,

◦La recherche et la réévaluation des autres causes de SDE qui pourraient être traitées, même si elles étaient absentes initialement,

◦Une réévaluation annuelle du SAHOS⁶;

•En cas d'apparition de symptômes psychiatriques chez un patient traité par pitolisant il est recommandé de demander une évaluation psychiatrique ;

• Il est impératif de réaliser des TME chez les conducteurs (délai minimum de 1 mois après introduction du traitement) pour confirmer la restauration de l'éveil et renouveler l'aptitude à la conduite de véhicules motorisés (pour les délais, voir partie Conséquences médico-légales, conduite et Arrêté 28 mars 22).

⁶Dans ce cadre il est recommandé de réaliser au minimum chaque année une consultation spécialisée pour le SAHOS, et il est proposé de réaliser une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie.

Conséquences médico-légales et conduite

La somnolence au volant est une cause fréquente d'accident de la route, avec la consommation d'alcool et la vitesse, elle intervient dans environ 30 % des accidents mortels sur autoroute. La présence d'une somnolence invalidante pour la conduite automobile (besoin de s'arrêter de conduire lors d'un trajet programmé, ou survenue de franchissements de ligne incontrôlés au cours de l'année écoulée) multiplie par deux le risque accidentel [216]. Le traitement par PPC réduit significativement le risque accidentel [217]. Deux études récentes ont démontré une amélioration objective des performances à la conduite sous solriamfetol, dans une population de patients avec SAHOS et SDEr et une autre de patients avec narcolepsie [218,219].

L'arrêté ministériel du 18 décembre 2015, actualisé le 28 mars 2022 : Arrêté 28 mars 22 dresse une liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou permettant la délivrance de permis de durée de validité limitée. La SDE, quelle qu'en soit la cause, appartient à cette liste. Le médecin doit informer son patient souffrant de SAHOS avec SDEr des risques inhérents à la pratique de la conduite de véhicules motorisés et de la nécessité de se rapprocher d'un médecin agréé, de sa propre initiative, pour valider son permis de conduire. Les médecins sont soumis au secret professionnel et ne peuvent donc pas signaler les conducteurs à risque (par contre, l'entourage du patient peut faire un signalement à la préfecture), mais ils doivent pouvoir apporter la preuve, par tout moyen, qu'ils ont informé le patient et qu'ils ont tout fait pour le convaincre de déclarer sa pathologie. Noter que l'évaluation de l'aptitude à la conduite automobile a lieu **au moins un mois après l'évaluation par le spécialiste de l'efficacité thérapeutique sur la SDE**. Il y a incompatibilité tant que persiste une SDE malgré la prise en charge thérapeutique.

Actuellement, la loi impose un TME annuel chez les chauffeurs du groupe lourd (groupe 2, conduite de taxis ou de voitures de transport avec chauffeur, d'ambulances, de véhicules affectés au ramassage scolaire, de véhicules affectés au transport public des personnes ; conduite de véhicules motorisés à deux ou trois roues, utilisés pour le transport à titre onéreux de personnes, enseignement de la conduite). Le médecin agréé ou la commission médicale considèreront le TME pour évaluer l'aptitude à la conduite automobile, qui est autorisée à titre temporaire, pour 1 an (en l'absence de modification de la symptomatologie et/ou de la prise en charge, et/ou avis médical contraire). Dans le précédent arrêté de 2015, il n'y avait pas d'obligation du TME pour le groupe léger (groupe 1, permis de conduire à des fins non-professionnelles). Désormais il y a obligation de TME tous les 3 ans dans ce groupe. Le médecin spécialiste qui prend en charge la somnolence décide des investigations, en fonction de son évaluation clinique et peut demander un TME s'il le juge nécessaire avant le délai légal de 3 ans. Il en est de même pour le médecin agréé ou la commission médicale préfectorale. L'aptitude à la conduite est autorisée à titre temporaire, pour 3 ans (en l'absence de modification de la symptomatologie et/ou de la prise en charge, et/ou avis médical contraire).

Chez les conducteurs dont l'activité professionnelle impose la pratique de la conduite, la SDEr sévère impose de voir son médecin du travail rapidement. Pour le médecin du sommeil, il s'agit soit d'orienter ces personnes vers un médecin du travail, soit de répondre au médecin du travail si le patient est adressé par celui-ci. Le médecin du travail évalue l'aptitude et les risques additionnels liés aux conditions de travail et aux conditions de conduite. Les médecins du sommeil sont soumis au secret professionnel et ne peuvent donc pas signaler les conducteurs à risque à la médecine du travail, sauf si elle est à l'initiative de la demande d'avis médical devant la SDEr. Dans tous les cas, ils doivent pouvoir apporter la preuve, par tout moyen, qu'ils ont informé le patient et qu'ils ont tout fait pour le convaincre de déclarer sa SDEr. *In fine*, c'est la médecine du travail qui décide l'aptitude au poste dans le contexte de la SDEr, le somno-logue n'est pas tenu de réaliser d'arrêt de travail devant une SDEr.

Les auteurs de ce consensus, au nom de la communauté médicale des spécialistes du sommeil tiennent à souligner ici que le nouvel arrêté, dans sa formulation actuelle, est difficilement applicable à tous les patients souffrant de somnolence au volant. En effet la somnolence, toutes situations confondues, est une condition très fréquente en population générale : 27,8 % pour la plainte de SDE, 4,7 % en ajoutant des critères de fréquence (> 2 accès de sommeil ou d'incapacité à rester alerte par jour, > 3 fois par semaine, pendant > 3 mois), et 1,5 % après élimination des causes les plus fréquentes (telle que la privation de sommeil) [220]. L'offre de soins en France, et les centres du sommeil agréés pour la réalisation des Tests de Maintien de l'Éveil ne sont pas suffisants à l'heure actuelle pour répondre à cette demande pour les conducteurs non professionnels : plusieurs millions de conducteurs à des fins non professionnelles sont potentiellement concernés. Les auteurs du consensus estiment ainsi que l'obligation de réaliser ces tests devrait être limitée, comme dans la version précédente du texte, aux conducteurs professionnels, en particulier contraints de conduire durant des périodes prolongées et/ou à des horaires très propices à la somnolence (conduite nocturne).

Points clés — Recommandations

•*Chez un patient avec un SAHOS traité par PPC, la loi actuelle impose une mesure objective de la somnolence par TME tous les un à trois ans en fonction du type de permis de conduire pour s'assurer de l'absence de risque (voir Arrêté 28 mars 22).*

•*En complément de ces évaluations objectives, il est recommandé d'évaluer systématiquement le risque d'accident en lien avec la SDE lors de la conduite automobile, en interrogeant le patient sur la survenue d'une somnolence invalidante au volant, provoquant des franchissements de ligne ou la nécessité de s'arrêter. Une question peut être posée¹, ou une échelle spécifique peut être utilisée (l'échelle BOSS) [91], marqueurs validés du risque accidentel.*

Conclusion et perspectives

La SDE est une plainte fréquente en population générale ; les troubles de l'humeur ainsi que la dette chronique de sommeil en sont les causes les plus fréquentes. Chez un patient avec SAHOS, des mécanismes additionnels sont souvent intriqués pour expliquer cette SDE. Les conséquences socioprofessionnelles et en santé publique sont lourdes : altération de la qualité de vie, risque accidentel, notamment au volant, au travail, domestique, avec des implications médico-légales. Devant une plainte de SDEr chez un patient avec SAHOS traité, la 1^{re} question que le médecin doit se poser est : « le SAHOS est-il correctement traité » ? Il s'agit donc avant d'initier une prise en charge médicamenteuse, de vérifier l'efficacité de la prise en charge, d'évaluer l'existence d'effets secondaires du traitement du SAHOS impactant la qualité de sommeil, puis de rechercher toutes les autres causes de SDEr et de les traiter si nécessaire (Figure de synthèse, Fig. 1). Quand l'indication d'un traitement éveillant est retenue, le suivi doit être très rapproché, et les facteurs de risque cardiovasculaires bien contrôlés (Figure de synthèse, Fig. 1).

L'indication du traitement éveillant ne concerne que les patients avec SAS obstructifs, en l'absence de données publiées à ce jour sur la SDEr dans les SAS centraux, mixtes, combinés ou émergents (avec un risque cardiovasculaire certainement plus important). Il n'y a pas non plus d'études disponibles sur la SDE chez les patients avec un SAHOS léger, ou avec des troubles respiratoires du sommeil tels que le syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures [63, 221]. Dans ce cas l'imputabilité du SAHOS dans la SDE est incertaine et d'autres études seront nécessaires pour mieux comprendre ces conditions.

Enfin, il faut souligner qu'il n'existe pas à ce jour d'étude disponible comparant directement le solriamfetol et le pitolisant, pour l'efficacité et la tolérance, à court et à long terme. Les comparaisons entre ces deux molécules ne peuvent donc se faire qu'indirectement, via les données des essais randomisés, réalisés dans des populations distinctes, avec des critères d'inclusion et d'exclusion — certes proches — mais différents, et des critères de jugement également différents .

Le clinicien doit ainsi garder son sens clinique et critique dans cette situation, car si l'obtention de l'AMM pour ces molécules permet la prise en charge potentielle de milliers de patients en France, il faut néanmoins faire appel à la multidisciplinarité de la médecine du sommeil, pour définir précisément les indications, prévoir un bilan préalable exhaustif, adresser parfois à un spécialiste, évaluer le rapport bénéfice—risque de la prise en charge, et enfin suivre de façon rapprochée ces patients.

Perspectives/recherches futures

- *Explorer les mécanismes physiopathologiques sous-tendant la SDEr dans le SAHOS, mais aussi la SDE dans le SAHOS.*
- *Mieux phénotyper la somnolence des patients avec SAHOS, au moyen d'auto-questionnaires développés spécifiquement pour cette population de patients [222], et de tests objectifs de la somnolence et de la vigilance, adaptés et normés dans ces populations.*
- *Identifier les facteurs associés à une meilleure réponse au traitement éveillant (déterminants cliniques, phénotypiques, pharmacogénétiques), pour rechercher les « non répondeurs », et les « meilleurs répondeurs » parmi les patients avec un SAHOS et une SDEr.*
- *Identifier dans ces populations les facteurs associés à une somnolence objective, et comprendre la responsabilité du SAHOS dans la SDE (liens avec l'IAH, avec l'index de désaturations, impact d'un syndrome de haute résistance des voies aériennes supérieures).*
- *Étudier les effets des traitements éveillants sur les altérations observées en neuro-imagerie chez les patients avec SAHOS et SDEr.*
- *Étudier les effets des traitements éveillants sur la macro et la microarchitecture du sommeil, et les événements respiratoires chez les patients avec SAHOS et SDEr.*
- *Étudier l'impact des traitements éveillants sur les performances cognitives chez les patients avec SAHOS.*
- *Étudier l'effet à long terme de la prise d'un traitement éveillant sur l'observance à la PPC chez les patients avec SAHOS traité.*
- *Étudier les effets à long terme de la prise d'un traitement éveillant sur le mode de vie, l'hygiène de vie, les modifications de comportement, l'activité physique, le poids.*
- *Réaliser des études comparatives directes d'efficacité et de tolérance (notamment cardiovasculaire) des molécules éveillantes disponibles dans l'indication SDEr chez les patients avec SAHOS.*
- *Étudier l'efficacité et la tolérance d'autres traitements médicamenteux dans cette indication de SDEr chez les patients avec un SAHOS traités par PPC (par exemple les agonistes des récepteurs 2 de l'orexine, étude de phase 1b publiée récemment[223]).*
- *Créer des registres prospectifs (études de population en « vie-réelle ») pour évaluer les bénéfices à long terme, la sécurité et la tolérance des molécules éveillantes, notamment la morbi-mortalité chez les patients avec un SAHOS et des comorbidités cardiovasculaires.*
- *Étudier l'effet sur les symptômes psychiatriques d'un traitement éveillant pour la SDEr chez les patients avec SAHOS et comorbidités psychiatriques (ne contre-indiquant pas la mise en place d'un tel traitement).*

Déclaration de liens d'intérêts

La Pr Andrejak a été intervenant pour des symposiums pour Moderna, Chiesi, AstraZeneca et Insmmed, sans lien avec le sujet.

La Pr Arnulf a été consultante pour Idorsia Pharma en 2020 (avec rémunération) et Takeda Pharma en 2022, (sans rémunération) sans lien avec ce sujet

Le Dr Baillieul a effectué des interventions rémunérées pour Jazz Pharmaceuticals ; investigateur d'étude clinique pour Bioprojet; a reçu un soutien pour la participation à un congrès de la part d'Agiradom, Vitalaire et Bioprojet

Le Dr Barateau a été consultante pour Bioprojet, Takeda, Idorsia, et Jazz Pharmaceuticals entre 2020 et 2022, et a été intervenante pour Bioprojet, Jazz Pharmaceuticals et Idorsia.

Le Dr Bequignon a été consultante pour Air Liquide Santé, GSK, Sanofi, Interventions rémunérées pour Bioprojet, Inspire, GSK, Sanofi, Amplifon. Le Pr Boutouyrie a été consultant pour les sociétés Bio-projet et Jazz-pharmaceutics en 2021 et 2022, en lien avec le sujet.

Le Pr Dauvilliers a été consultant, intervenant, et a été invité à des congrès par UCB Pharma, Jazz, Theranexus, Idorsia, Takeda, Avadel et Bioprojet.

Le Pr Gagnadoux a été consultant pour Air Liquide Santé, Astensanté, Bioprojet, Inspire, Sefam, Resmed ; Interventions rémunérées pour Bioprojet, Cidelec, Inspire, Jazz-Pharmaceuticals, Philips Respironics.

Le Pr Geoffroy déclare avoir bénéficié d'honoraires d'orateurs de la part de : Biocodex, Bioprojet, Idorsia, Janssen-Cilag, Jazz pharmaceuticals, Lundbeck, MySommeil, Withings ; d'honoraires d'expertise de : Apneal, Biocodex, Dayvia, Idorsia, Janssen-Cilag, Jazz pharmaceuticals, Myndblue, Posos, ResilEyes, Withings ; et fait partie des *advisory boards* de : Apneal, Idorsia, Mindblue, Mysommeil.

Le Dr Jaffuel déclare au cours de ces 5 dernières années avoir participé à des interventions (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques et autres) pour les sociétés et entreprises ou organisations suivantes : ALK, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi ; en rapport avec l'article, Adene, Bastide, Bioprojet, Jazz, Löwenstein, LVL, Nomics, Philips Respironics, Resmed, Sefam, Tali.

Le Pr Micoulaud-Franchi a été consultant pour Gilead, Eisai et Bioprojet.

La Pr Monaca déclare avoir été intervenante pour UCBPharma, Jazz ; consultante pour Resmed, et investigatrice pour Jazz, Bioprojet, Theranexus.

Le Pr Montani et le Dr Pilette déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Dr Patout déclare : Financement de projets de recherche : Fisher & Paykel, Resmed, Asten Santé — Consultant : Resmed, Philips Respironics, Asten Santé, GSK — Interventions rémunérées : Philips Respironics, Resmed, Elivie, SOS O2, Chiesi, Asten Santé, Air Liquide Medical Système, Antadir, Jazz Pharmaceutical, Lowenstein — Actions : Kernel Biomedical — Prise en charge en congrès : AstenSanté.

Le Pr Pépin a reçu des fonds pour la recherche de : Air Liquide Foundation, Agiradom, AstraZeneca, Fisher and Paykel, Mutualia, Philips, Resmed et Vitalaire ; et a été consultant pour Agiradom, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Jazz pharmaceutical, Night Balance, Philips, Resmed et Sefam.

Le Pr Tamisier a reçu des honoraires pour communication scientifique de la part de Resmed, Philips, Elivie et Agira-dom, a reçu un soutien pour la participation à un congrès de la part des laboratoires Agiradom. RT a reçu un financement pour des travaux de recherche de la part des Fondations Resmed APMC, des compagnies Resmed, Philips, et Vitalaire, a participé à un conseil scientifique auprès des compagnies Respicardia, Sorin et Jazz Pharmaceutical, Inspire et Resmed.

Le Pr Trzepizur a été invité à des congrès scientifiques par la société Asten et a réalisé une intervention rémunérée pour la société Astra Zeneca.

Références

Les publications majeures sont précédées de * pour les articles originaux, et de ° pour les articles de revue.

[1] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. *Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310—8.

[2] Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009;108:246—9.

[3] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2017;317:407—14.

[4] Lévy P, Kohler M, Mc Nicholas WT, et al. ° Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15015.

[5] Craig S, Pépin J-L, Randerath W, et al. ° Investigation and management of residual sleepiness in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnoea: the European view. *Eur Respir Rev* 2022;31:210230.

- [6] Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea :results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565—71,<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.5.565>.
- [7] Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2005;6:225—9.
- [8] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711—9.
- [9] Stradling JR, Smith D, Crosby J. Post-CPAP sleepiness — aspecific syndrome? *J Sleep Res* 2007;16:436—8.
- [10] Antczak J, Popp R, Hajak G, Zully J, Marienhagen J, Geisler P. Positron emission tomography findings in obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness treated with continuous positive airway pressure. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:25—35.
- [11] Pépin J-L, Viot-Blanc V, Escourrou P, et al. *Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009;33:1062—7.
- [12] Koutsourelakis I, Perraki E, Bonakis A, Vagiakis E, Roussos C, Zakyntinos S. Determinants of subjective sleepiness in suspected obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2008;17:437—43.
- [13] Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neuro-cognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 2011;34:111—9.
- [14] Vernet C, Redolfi S, Attali V, et al. Residual sleepiness in obstructive sleep apnoea: phenotype and related symptoms. *Eur Respir J* 2011;38:98—105.
- [15] Gasa M, Tamisier R, Launois SH, et al. *Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 2013;22:389—97.
- [16] Lau EYY, Eskes GA, Morrison DL, Rajda M, Spurr KF. The role of daytime sleepiness in psychosocial outcomes after treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Disord* 2013;2013:140725.
- [17] Verbruggen AER, Dieltjens M, Wouters K, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness during effective oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2014;15:269—72.
- [18] Tippin J, Aksan N, Dawson J, Anderson SW, Rizzo M. Sleep remains disturbed in patients with obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure: a three-month cohort study using continuous actigraphy. *Sleep Med* 2016;24:24—31.

- [19] Werli KS, Otuyama LJ, Bertolucci PH, et al. Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study. *Sleep Med* 2016;26:6—11.
- [20] Inoue Y, Miki M, Tabata T. Findings of the Maintenance of Wakefulness Test and its relationship with response to modafinil therapy for residual excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients adequately treated with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2016;27—28:45—8.
- [21] Budhiraja R, Kushida CA, Nichols DA, et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2017;50:1700348.
- [22] Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, et al. Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1371—8.
- [23] Schöbel C, Knorre S, Glos M, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Improved follow-up by peripheral arterial tonometry in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea and persistent excessive daytime sleepiness. *Sleep Breath* 2018;22:1153—60, <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-018-1668-9>.
- [24] Zhang J, Weaver TE, Zhong Z, et al. White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-Gaussian diffusion MRI study. *Sleep Med* 2019;53:51—9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.011>.
- [25] Foster SN, Hansen SL, Scalzitti NJ, Matsangas P, Moore BA, Mysliwiec V. Residual excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure therapy. *Sleep Breath* 2020;24:143—50.
- [26] Bon signore MR, Pepin JL, Cibella F, et al. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients treated with continuous positive airway pressure: data from the European Sleep Apnea Database. *Front Neurol* 2021;12:690008.
- [27] Lal C, Weaver TE, Bae CJ, Strohl KP. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. Mechanisms and clinical management. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:757—68.
- [28] Mehra R, Heinzer R, Castillo P. Current management of residual excessive daytime sleepiness due to obstructive sleep apnea: insights for optimizing patient outcomes. *Neurol Ther* 2021;10:651—72.
- [29] Rosenberg R, Schweitzer PK, Steier J, Pepin J-L. Residual excessive daytime sleepiness in patients treated for obstructive sleep apnea: guidance for assessment, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2021;133:772—83.
- [30] Javaheri S, Javaheri S. Update on persistent excessive day-time sleepiness in OSA. *Chest* 2020;158:776—86.

- [31] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep Apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:479—504.
- [32] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:687—98.
- [33] Dongol EM, Williams AJ. Residual excessive sleepiness inpatients with obstructive sleep apnea on treatment with continuous positive airway pressure. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:589—94.
- [34] Mulgrew AT, Ryan CF, Fleetham JA, et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 2007;9:42—53.
- [35] Stepnowsky C, Sarmiento KF, Bujanover S, Villa KF, Li VW, Flores NM. Comorbidities, health-related quality of life, and work productivity among people with obstructive sleep apnea with excessive sleepiness: findings from the 2016 US National Health and Wellness Survey. *J Clin Sleep Med* 2019;15:235—43.
- [36] Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573—81.
- [37] Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of occupational accidents in workers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2016;39:1211—8.
- [38] Gottlieb DJ, Ellenbogen JM, Bianchi MT, Czeisler CA. Sleep deficiency and motor vehicle crash risk in the general population: a prospective cohort study. *BMC Med* 2018;16:44.
- [39] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4510—5.
- [40] Lee S-A, Han S-H, Ryu HU. Anxiety and its relationship to quality of life independent of depression in patients with obstructive sleep apnea. *J Psychosom Res* 2015;79:32—6.
- [41] Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* 2012;141:1601—10.
- [42] Zhou J, Camacho M, Tang X, Kushida CA. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. *Sleep Med* 2016;23:99—108.
- [43] Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:493—506.

- [44] Gervès-Pinquier C, Bailly S, Goupil F, et al. Positive airway pressure adherence, mortality, and cardiovascular events in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1393—404.
- [45] Bailly S, Destors M, Grillet Y, et al. Obstructive sleep apnea: a cluster analysis at time of diagnosis. *PLoS One* 2016;11:e0157318.
- [46] Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2009;34:687—93.
- [47] Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Sax-vig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2015;19:1387—93.
- [48] Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472—7.
- [49] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711—9.
- [50] Budhiraja R, Kushida CA, Nichols DA, et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2017;50:1700348.
- [51] Marshall NS, Barnes M, Travier N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:430—4.
- [52] Gasa M, Tamisier R, Launois SH, et al. *Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 2013;22:389—97.
- [53] Jaussent I, Morin CM, Ivers H, Dauvilliers Y. Natural history of excessive daytime sleepiness: a population-based 5-year longitudinal study. *Sleep* 2020;43:zsz249.
- [54] Jaussent I, Morin CM, Ivers H, Dauvilliers Y. Incidence, worsening and risk factors of daytime sleepiness in a population-based 5-year longitudinal study. *Sci Rep* 2017;7:1372.
- [55] Kingshott RN, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Does arousal frequency predict daytime function? *Eur Respir J* 1998;12:1264—70.
- [56] Kingshott RN, Vennelle M, Hoy CJ, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Predictors of improvements in daytime function outcomes with CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:866—71.
- [57] Zhu Y, Fenik P, Zhan G, et al. Selective loss of catecholaminergic wake active neurons in a murine sleep apnea model. *J Neurosci* 2007;27:10060—71.
- [58] Veasey SC, Lear J, Zhu Y, et al. Long-term intermittent hypoxia elevates cobalt levels in the brain and injures white matter in adult mice. *Sleep* 2013;36:1471—81.

- [59] Zhan G, Serrano F, Fenik P, et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:921—9.
- [60] Li Y, Panossian LA, Zhang J, et al. Effects of chronic sleep fragmentation on wake-active neurons and the hyper-capnic arousal response. *Sleep* 2014;37:51—64.
- [61] Castronovo V, Scifo P, Castellano A, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 2014;37:1465—75.
- [62] Marchi NA, Ramponi C, Hirotsu C, et al. Mean oxygen saturation during sleep is related to specific brain atrophy pattern. *Ann Neurol* 2020;87:921—30.
- [63] American Academy of Sleep Medicine (AASM). ICSD-3-TR: International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed-TR. American Academy of Sleep Medicine; 2023.
- [64] Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, Dauvilliers Y. Understanding and approaching excessive daytime sleepiness. *Lancet Lond Engl* 2022;400:1033—46 [Epub 2022 Sep 14.S0140-6736(22)01018-2].
- [65] Dauvilliers Y, Lopez R, Lecendreux M. French consensus. Hypersomnolence: evaluation and diagnosis. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173:19—24.
- [66] Andrillon T, Burns A, Mackay T, Windt J, Tsuchiya N. Predicting lapses of attention with sleep-like slow waves. *Nat Commun* 2021;12:3657.
- [67] Martin VP, Taillard J, Rubenstein J, Philip P, Lopez R, Micoulaud-Franchi J-A. Que nous disent les outils de mesure sur la somnolence et l'hypersomnolence chez l'adulte? Approches historiques et perspectives futures. *Med Sommeil* 2022;19.
- [68] Vecchierini M-F. Vent de tempête et de renouveau sur la somnolence ! *Med Sommeil* 2022:203—5.
- [69] Lopez R, Micoulaud-Franchi J-A, Barateau L, Dauvilliers Y. Une approche multidimensionnelle de l'hypersomnolence. *Med Sommeil* 2022.
- [70] Strauss M. La somnolence : une transition vers le sommeil. *Med Sommeil* 2022.
- [71] van Schie MK, Lammers GJ, Fronczek R, Middelkoop HA, vanDijk JG. Vigilance: discussion of related concepts and proposal for a definition. *Sleep Med* 2021;83:175—81.
- [72] Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: a reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev* 2020;52:101306.
- [73] Massicotte MC, Moderie C, Mombelli S, et al. Distinguer la narcolepsie de type 2, l'hypersomnie idiopathique, la dépression et la somnolence dans le syndrome post-COVID-19. *Med Sommeil* 2022.
- [74] Leu-Semenescu S. Sommeil et maladies neuro-dégénératives. *Med Sommeil* 2022.

- [75] Schinkelshoek MS, de Wit K, Bruggink V, Fronczek R, Lammers GJ. Daytime sleep state misperception in a tertiary sleep centre population. *Sleep Med* 2020;69:78—84.
- [76] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540—5.
- [77] Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2014;18:321—31.
- [78] Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000;9:5—11.
- [79] Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med* 1999;130:289—92.
- [80] Hobson DE, Lang AE, Martin W, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002;287:455—63.
- [81] Dauvilliers Y, Evangelista E, Barateau L, et al. Measurement of symptoms in idiopathic hypersomnia: the Idiopathic Hypersomnia Severity Scale. *Neurology* 2019;92:e1754—62 [AANEnterprises].
- [82] Kaplan KA, Plante DT, Cook JD, Harvey AG. Development and validation of the Hypersomnia Severity Index (HSI): a measure to assess hypersomnia severity and impairment in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2019;281:112547.
- [83] Fernandez-Mendoza J, Puzino K, Amatrudo G, et al. The Hypersomnia Severity Index: reliability, construct, and criterion validity in a clinical sample of patients with sleep disorders. *J Clin Sleep Med* 2021;17:2249—56 [American Academy of Sleep Medicine].
- [84] Kanady JC, Harvey AG. Development and validation of the sleep inertia questionnaire (SIQ) and assessment of sleep inertia in analogue and clinical depression. *Cogn Ther Res* 2015;39:601—12.
- [85] Violani C, Lucidi F, Robusto E, Devoto A, Zucconi M, Strambi LF. The assessment of daytime sleep propensity: a comparison between the Epworth Sleepiness Scale and a newly developed Resistance to Sleepiness Scale. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1027—33.
- [86] Shapiro CM, Auch C, Reimer M, et al. A new approach to the construct of alertness. *J Psychosom Res* 2006;60:595—603.
- [87] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193—213.

- [88] Parrott AC, Hindmarch I. The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations - a review. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;71:173—9 [Springer].
- [89] Sabil A, Bignard R, Gervès-Pinquier C, et al. Risk factors for sleepiness at the wheel and sleep-related car accidents among patients with obstructive sleep apnea: data from the French Pays de la Loire Sleep Cohort. *Nat Sci Sleep* 2021;13:1737—46.
- [90] Philip P, Sagaspe P, Lagarde E, et al. Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Med* 2010;11:973—9.
- [91] Philip P, Micoulaud-Franchi J-A, Taillard J, et al. *The Bordeaux Sleepiness Scale (BOSS): a new questionnaire to measure sleep-related driving risk. *J Clin Sleep Med* 2023, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.10470> [online serial. American Academy of Sleep Medicine; Epub 2023 Feb 2].
- [92] Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loreda JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep* 2011;34:121—6.
- [93] Wang Y, Ai L, Luo J, et al. Effect of adherence on day-time sleepiness, fatigue, depression and sleep quality in the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients under-taking nasal continuous positive airway pressure therapy. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:769—79.
- [94] Chotinaiwattarakul W, O'Brien LM, Fan L, Chervin RD. Fatigue, tiredness, and lack of energy improve with treatment for OSA. *J Clin Sleep Med* 2009;5:222—7.
- [95] Shahid A, Shen J, Shapiro CM. Measurements of sleepiness and fatigue. *J Psychosom Res* 2010;69:81—9.
- [96] Shen J, Barbera J, Shapiro CM. Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Med Rev* 2006;10:63—76.
- [97] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991;38:143—62.
- [98] Chasens ER, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Development of the FOSQ-10: a short version of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire. *Sleep* 2009;32:915—9 [Oxford University Press].
- [99] The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199—208.
- [100] Ware Jr JE. SF-36 health survey. *Spine* 2000;25:3130—9.
- [101] Krahn LE, Arand DL, Avidan AY, et al. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the

American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2021;17:2489—98[Epub 2021 Aug 23].

[102] Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep* 2005;28:123—44.

[103] Drake C, Roehrs T, Breslau N, et al. The 10-year risk of verified motor vehicle crashes in relation to physiologic sleepiness. *Sleep* 2010;33:745—52.

[104] Philip P, Guichard K, Strauss M, et al. Maintenance of wakefulness test: how does it predict accident risk in patients with sleep disorders? *Sleep Med* 2021;77:249—55.

[105] Fronczek R, Arnulf I, Baumann CR, Maski K, Pizza F, Trotti L M. To split or to lump? Classifying the central disorders of hypersomnolence. *Sleep* 2020;43:zsaa044.

[106] Evangelista E, Lopez R, Barateau L, et al. Alternative diagnostic criteria for idiopathic hypersomnia: a 32-hour protocol. *Ann Neurol* 2018;83:235—47.

[107] Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997;6:142—5.

[108] Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and sub therapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet Lond Engl* 1999;353:2100—5.

[109] Trotti LM, Saini P, Bremer E, et al. The Psychomotor Vigilance Test as a measure of alertness and sleep inertia in people with central disorders of hypersomnolence. *J Clin Sleep Med* 2022;18:1395—403 [Epub 2022 Jan 19].

[110] Van Schie MK, Thijs RD, Fronczek R, Middelkoop HA, Lammers GJ, Van Dijk J. Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness. *J Sleep Res* 2012;21:390—5.

[111] Evangelista E, Rassin AL, Lopez R, et al. Sleep inertia measurement with the psychomotor vigilance task in idiopathic hypersomnia. *Sleep* 2022;45:zsab220.

[112] Van Dongen PA, Baynard MD, Maislin G, Dinges DF. Systematic inter individual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* 2004;27:423—33 [Oxford University Press].

[113] Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES3). A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1421—31.

- [114] Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med* 2019;15:301—34.
- [115] Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neuro-cognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 2011;34:111—9.
- [116] Craig S, Pépin J-L, Randerath W, et al. Investigation and management of residual sleepiness in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnoea: the European view. *Eur Respir Rev* 2022;31:210230.
- [117] Bonsignore MR, Pepin JL, Cibella F, et al. Excessive daytimes sleepiness in obstructive sleep apnea patients treated with continuous positive airway pressure: data from the European Sleep Apnea Database. *Front Neurol* 2021;12:690008.
- [118] Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:613—20.
- [119] Bertelli F, Suehs CM, Mallet JP, et al. Apnoea-hypopnoea indices determined via continuous positive airway pressure (AHI-CPAP flow) versus those determined by polysomnography (AHI-PSG gold): a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e044499.
- [120] Johnson KG, Johnson DC. Treatment of sleep-disordered breathing with positive airway pressure devices: technology update. *Med Devices Auckl NZ* 2015;8:425—37.
- [121] Midelet A, Borel J-C, Tamisier R, et al. Apnea-hypopnea index supplied by CPAP devices: time for standardization? *Sleep Med* 2021;81:120—2.
- [122] Caples SM, Anderson WM, Calero K, Howell M, Hashmi SD. Use of polysomnography and home sleep apnea tests for the longitudinal management of obstructive sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical guidance statement. *J Clin Sleep Med* 2021;17:1287—93.
- [123] Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guide-lines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008;4:157—71.
- [124] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597—619.

- [125] Li QY, Berry RB, Goetting MG, et al. Detection of upper airway status and respiratory events by a current generation positive airway pressure device. *Sleep* 2015;38:597—605.
- [126] Pamidi S, Redline S, Rapoport D, et al. An official American Thoracic Society workshop report: noninvasive identification of inspiratory flow limitation in sleep studies. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1076—85.
- [127] Jaffuel D, Mallet J-P, Sabil A. Accuracy of continuous positive airway pressure devices: the devil is in the details, the best is yet to come. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2022,<http://dx.doi.org/10.1007/s11325-022-02741-9> [Epub 2022Nov 17].
- [128] Cracowski C, Pépin JL, Wuyam B, Lévy P. Characterization of obstructive non-apneic respiratory events in moderate sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:944—8.
- [129] Mann DL, Georgeson T, Landry SA, et al. Frequency of flow limitation using airflow shape. *Sleep* 2021;44:zsab170.
- [130] Skiba V, Goldstein C, Schotland H. Night-to-night variability in sleep disordered breathing and the utility of esophageal pressure monitoring in suspected obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2015;11:597—602.
- [131] Meurice JC, Paquereau J, Denjean A, Patte F, Series F. Influence of correction of flow limitation on continuous positive airway pressure efficiency in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;11:1121—7.
- [132] Mayer G, Arzt M, Braumann B, et al. German S3 Guideline Non-restorative Sleep/Sleep Disorders, chapter “Sleep-Related Breathing Disorders in Adults,” short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Sleep Res Sleep Med* 2017;21:290—301.
- [133] Vandenbussche NL, Overeem S, van Dijk JP, Simons PJ, Pevernagie DA. Assessment of respiratory effort during sleep: esophageal pressure versus noninvasive monitoring techniques. *Sleep Med Rev* 2015;24:28—36.
- [134] Marrone O, Insalaco G, Bonsignore MR, Romano S, Salvaggio A, Bonsignore G. Sleep structure correlates of continuous positive airway pressure variations during application of an auto-titrating continuous positive airway pressure machine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;121:759—67.
- [135] Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bi-level ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J* 1999;14:1251—7.
- [136] Rotty M-C, Suehs CM, Mallet J-P, et al. Mask side-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the Interface Vent real-life study. *Respir Res* 2021;22:17.

- [137] Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P, Maasilta P. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath* 2013;17:667—72.
- [138] Prigent A, Gentina T, Launois S, et al. [Telemonitoring in continuous positive airway pressure-treated patients with obstructive sleep apnoea syndrome: an algorithm proposal]. *Rev Mal Respir* 2020;37:550—60.
- [139] Bastier P-L, Gallet de Santerre O, Bartier S, et al. Guidelines of the French Society of ENT (SFORL): drug-induced sleep endoscopy in adult obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2022;139:216—25.
- [140] Lebret M, Martinot J-B, Arnol N, et al. Factors contributing to unintentional leak during CPAP treatment: a systematic review. *Chest* 2017;151:707—19.
- [141] Sugiura T, Noda A, Nakata S, et al. Influence of nasal resistance on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2007;74:56—60.
- [142] Geoffroy PA, Hoertel N, Etain B, et al. Insomnia and hypersomnia in major depressive episode: prevalence, socio-demographic characteristics and psychiatric comorbidity in a population-based study. *J Affect Disord* 2018;226:132—41
- [143] Murray M. The Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report (QIDS-SR16): a psychometric evaluation inpatients with asthma and major depression; 2006 [PhD Thesis].
- [144] Löwe B, Decker O, Müller S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008;46:266—74.
- [145] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361—70.
- [146] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics* 2009;50:613—21.
- [147] Geoffroy PA, Schroder CM, Bourgin P, et al. Validation of a data collection set for the psychiatric, addiction, sleep and chronobiological assessments of patients with depression: a Delphi study for the SoPsy-depression French national cohort. *Encephale* 2023;49:117—23 [Elsevier; Epub 2022].
- [148] Beck A, Steer R, Brown G. Beck depression inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
- [149] Pichot P. Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, le Questionnaire QD2: I. Construction, structure factorielle et propriétés métrologiques. *Rev Psychol Appliquee* 1984;34:229—50 [Elsevier Science; Epub 1984].
- [150] American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). Arlington, VA: APA; 2013.

- [151] Goldbart A, Peppard P, Finn L, et al. Narcolepsy and predictors of positive MSLTs in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2014;37:1043—51.
- [152] Barateau L, Lopez R, Franchi JAM, Dauvilliers Y. Hypersomnolence, hypersomnia, and mood disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:13.
- [153] Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013;74:12096 [Physicians Postgraduate Press, Inc.].
- [154] Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;302:385—400[Elsevier; Epub 2022].
- [155] Lavretsky H, Reinlieb M, St. Cyr N, Siddarth P, Ercoli LM, Senturk D. Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:561—9.
- [156] Smith KR, Kahlon CH, Brown JN, Britt RB. Methyl phenidate use in geriatric depression: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021;36:1304—12.
- [157] Mutti C, Brunetti V, Figorilli M, et al. Clinical characteristics of a large cohort of patients with narcolepsy candidate for pitolisant: a cross-sectional study from the Italian PASS Wakix® Cohort. *Neurol Sci* 2022;43:5563—74.
- [158] Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep* 2019;42:zsz174.
- [159] Krystal AD, Benca RM, Rosenberg R, et al. *Solriamfetol treatment of excessive daytime sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea with a history of depression. *J Psychiatr Res* 2022;155:202—10.
- [160] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540—60 [Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA].
- [161] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97—170 [Wiley Online Library].
- [162] Lopez R, Micoulaud-Franchi J-A, Camodeca L, Gachet M, Jaussent I, Dauvilliers Y. Association of inattention, hyperactivity, and hypersomnolence in two clinic-based adult cohorts. *J Atten Disord* 2020;24:555—64.

- [163] Perlis ML, Posner D, Riemann D, Bastien CH, Teel J, Thase M. Insomnia. *Lancet Lond Engl* 2022;400:1047—60.
- [164] Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297—307.
- [165] Morin CM, Drake CL, Harvey AG, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15026.
- [166] van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;38:3—16.
- [167] Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. Munich chrono-type questionnaire (MCTQ). *STOP One Hundred Sleep Scales*. New York: Springer; 2011. p. 245—7.
- [168] Leger D, Dufrez F, Gronfier C, le Groupe consensus chronobiologie et sommeil de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). [Treating circadian sleep-wake disorders by light]. *Presse Med* 2018;47:1003—9.
- [169] Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, day-time sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev* 2012;16:539—45.
- [170] Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005;9:185—200.
- [171] Mullins AE, Kam K, Parekh A, Bubu OM, Osorio RS, Varga AW. Obstructive sleep apnea and its treatment in aging: effects on Alzheimer’s disease biomarkers, cognition, brain structure and neurophysiology. *Neurobiol Dis* 2020;145:105054 [Epub2020 Aug 26].
- [172] Dubessy A-L, Tezenas du Montcel S, Viala F, et al. Association of central hypersomnia and fatigue in patients with multiple sclerosis: a polysomnographic study. *Neurology* 2021;97:e23—33.
- [173] Zaccara G, Bartolini E, Tramacere L, Lattanzi S. Drugs for patients with epilepsy and excessive daytime sleepiness. *Epilepsy Behav* 2021;124:108311.
- [174] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopatho-physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019;15:519—39.
- [175] Billiard M, Dauvilliers Y. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev* 2001;5:349—58.
- [176] Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:918—28.
- [177] Vecchierini M-F, Gauriau C, Léger D. Quels outils, quelles ressources et quelles structures pour améliorer le parcours de vie des malades atteints de pathologies centrales d’hypersomnolence? *Med Sommeil* 2022;19:324—30.

- [178] Manconi M, Garcia-Borreguero D, Schormair B, et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7:80.
- [179] Lanvin L. Les patients présentant un syndrome des jambes sans repos/maladie de Willis Ekbom sont-ils somnolents ? *Med Sommeil* 2022.
- [180] Chenini S, Arnulf I, Monaca CC, Ghorayeb I. Syndrome des jambes sans repos pharmaco-résistant. *Med Sommeil* 2019;16:114—25.
- [181] Leclair-Visonneau L, Vecchierini M-F, Schröder C, Monaca CC. Comment poser le diagnostic d'un syndrome des jambes sans repos ? *Med Sommeil* 2019;16:97—105.
- [182] Leu-Semenescu S, Petiau C, Monaca CC, Dauvilliers Y. Syndrome d'augmentation dans le syndrome des jambes sans repos. *Med Sommeil* 2019;16:126—34.
- [183] Limousin N, Flamand M, Schröder C, Monaca CC. Traitement du syndrome des jambes sans repos nouvellement diagnostiqué. *Med Sommeil* 2019;16:106—13.
- [184] Fulda S, Wetter TC. Is daytime sleepiness a neglected problem in patients with restless legs syndrome? *Mov Disord* 2007;22:S409—13.
- [185] Leary EB, Moore HE, Schneider LD, Finn LA, Peppard PE, Mignot E. Periodic limb movements in sleep: prevalence and associated sleepiness in the Wisconsin Sleep Cohort. *Clin Neurophysiol* 2018;129:2306—14.
- [186] Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep state dissociation. *Nat Rev Neurol* 2018;14:470—81 [Epub 2018. Accepté].
- [187] Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Objective daytime sleepiness in patients with somnambulism or sleep terrors. *Neurology* 2014;83:2070—6.
- [188] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, Group WCCDW. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102—7.
- [189] Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1998;158:1333—7.
- [190] Dixon JB, Dixon ME, Anderson ML, Schachter L, O'brien PE. Daytime sleepiness in the obese: not as simple as obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2504—11.
- [191] Ng WL, Stevenson CE, Wong E, et al. Does intentional weight loss improve daytime sleepiness? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2017;18:460—75.
- [192] Panossian LA, Veasey SC. Daytime sleepiness in obesity :mechanisms beyond obstructive sleep apnea — a review. *Sleep* 2012;35:605—15.

- [193] Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 2022;13:1—11 [Nature Publishing Group].
- [194] Bengtsson C, Lindberg E, Jonsson L, et al. Chronic rhinosinusitis impairs sleep quality: results of the GA2LEN Study. *Sleep* 2017;40.
- [195] Bengtsson C, Grote L, Ljunggren M, Ekström M, Palm A. Nasal polyposis is a risk factor for non-adherence to CPAP treatment in sleep apnea: the population-based DISCOVERY study. *J Clin Sleep Med* 2022;19:573—9 [Epub 2022 Dec 22].
- [196] Gislason T, Bertelsen RJ, Real FG, et al. Self-reported exposure to traffic pollution in relation to daytime sleepiness and habitual snoring: a questionnaire study in seven North-European cities. *Sleep Med* 2016;24:93—9.
- [197] Strollo PJ, Hedner J, Collop N, et al. *Solriamfetol for the Treatment of excessive sleepiness in OSA: a placebo-controlled randomized withdrawal study. *Chest* 2019;155:364—74.
- [198] Malhotra A, Shapiro C, Pepin J-L, et al. *Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep* 2020; 43:zsz220 [online serial. Oxford Academic. November 19, 2020].
- [199] Pépin J-L, Georgiev O, Tiholov R, et al. *Pitolisant for residual excessive daytime sleepiness in OSA patients adhering to CPAP: a randomized trial. *Chest* 2021;159:1598—609.
- [200] Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, et al. *Pitolisant for daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea who refuse continuous positive airway pressure treatment. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1135—45 [American Thoracic Society — AJRCCM].
- [201] Baladi MG, Forster MJ, Gatch MB, et al. Characterization of the neurochemical and behavioral effects of solriamfetol (JZP-110), a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;366:367—76.
- [202] Krief S, Berrebi-Bertrand I, Nagmar I, et al. Pitolisant, awake-promoting agent devoid of psychostimulant properties: preclinical comparison with amphetamine, modafinil, and solriamfetol. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9:e00855.
- [203] Hasan S, Pradervand S, Ahnaou A, Drinkenburg W, Tafti M, Franken P. How to keep the brain awake? The complex molecular pharmacogenetics of wake promotion. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1625—40.
- [204] Malhotra A, Strollo PJ, Pepin J-L, et al. Effects of solriamfetol treatment on body weight in participants with obstructive sleep apnea or narcolepsy. *Sleep Med* 2022;100:165—73.

- [205] Schweitzer PK, Strohl KP, Mayer G, et al. *Effects of solriamfetol in a long-term trial of participants with obstructive sleep apnea who are adherent or nonadherent to airway therapy[online]. *J Clin Sleep Med* 2020;17:659—68 [American Academy of Sleep Medicine. November 19, 2020].
- [206] Carter LP, Henningfield JE, Wang YG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the human abuse liability of solriamfetol, a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Psychopharmacol* 2018;32:1351—61.
- [207] Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guide-line and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res* 2021;30:e13387 [Epub 2021Jun 25].
- [208] Schwartz J-C. Hormonal contraceptive and pitolisant CYP3A4 induction (P3. 6-035). *Sleep* 2020;43:zsz252, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsz252>.
- [209] Setnik B, McDonnell M, Mills C, et al. Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy. *Sleep* 2020;43:zsz252.
- [210] Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:609—16.
- [211] Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581—8.
- [212] Savale L, Chaumais M-C, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40:1164—72.
- [213] Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One* 2010;5:e10128.
- [214] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61:2200879.
- [215] Trotti LM. Treat the symptom, not the cause? Pitolisant for sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1033—5.
- [216] Bioulac S, Micoulaud-Franchi J-A, Arnaud M, et al. Risk of motor vehicle accidents related to sleepiness at the wheel: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2017;40.
- [217] Karimi M, Hedner J, Häbel H, Nerman O, Grote L. Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep* 2015;38:341—9.
- [218] Vinckenbosch F, Lammers GJ, Overeem S, et al. Effects of solriamfetol on on-the-road driving in participants with narcolepsy: a randomised crossover trial. *Hum Psychopharmacol* 2023;38:e2858.

[219] Vinckenbosch F, Asin J, de Vries N, et al. Effects of solriamfetol on on-the-road driving performance in participants with excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnoea. *Hum Psychopharmacol* 2022;37:e2845 [Epub2022 May 28].

[220] Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF. Operational definitions and algorithms for excessive sleepiness in the general population: implications for DSM-5 nosology. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:71—9.[

221] Cracowski C, Pépin JL, Wuyam B, Lévy P. Characterization of obstructive non-apneic respiratory events in moderate sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:944—8.

[222] Mazzotti DR, Keenan BT, Thorarinsdottir EH, Gislason T, Pack AI, Sleep Apnea Global Interdisciplinary Consortium. Is the Epworth Sleepiness Scale sufficient to identify the excessively sleepy subtype of OSA? *Chest* 2022;161:557—61.

[223] Bogan RK, Maynard JP, Neuwirth R, Faessel H, Swick T, Olsson T. Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with obstructive sleep apnea experiencing excessive daytime sleepiness despite adequate use of CPAP. *Sleep Med* 2023;107:229—35.198