



HAL
open science

Comparaison du profil de sécurité du pitolisant et du solriamfétol : revue systématique et méta-analyse

Rémi Toth

► To cite this version:

Rémi Toth. Comparaison du profil de sécurité du pitolisant et du solriamfétol : revue systématique et méta-analyse. Sciences pharmaceutiques. 2024. <dumas-05197654>

HAL Id: dumas-05197654

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05197654v1>

Submitted on 3 Aug 2025

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.



HAL Authorization

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

COMPARAISON DU PROFIL DE SÉCURITÉ DU PITOLISANT ET DU SOLRIAMFÉTOL : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 09/10/2024

Par M. Rémi TOTH

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Benoît ALLENET

Membres :

Mme le Pr Marie JOYEUX-FAURE

M. le Pr Jean-Luc CRACOWSKI

M. le Dr Charles KHOURI (co-directeur de thèse)

M. le Dr Bruno REVOL (co-directeur de thèse)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCH	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélie	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDDJEWE	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BGE : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

BIOMICS : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

CDD EC : CDD Enseignant Chercheur

CDD ENS : CDD Enseignant

CEA : Centre d'Etudes Nucléaires

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

GIN : Grenoble Institut des Neurosciences

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LRB : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCF E : Maître de Conférences des Universités Émérite

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PE : Professeur émérite

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU E : Professeur des Universités Émérite

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

PHU : Praticien Hospitalier-Universitaire

TheMAS : Techniques pour l'Évaluation et la Modélisation des Actions en Santé

TheRex : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UGA : Université Grenoble Alpes

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Benoît ALLENET

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci également pour ce semestre de rhumatologie où j'ai beaucoup apprécié travailler en ta compagnie.

À Messieurs les Docteurs Bruno REVOL et Charles KHOURI

Merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir initié à la réalisation d'une méta-analyse. Merci pour votre disponibilité, votre encadrement ainsi que vos relectures. J'ai vraiment beaucoup apprécié vous avoir en directeurs tous les deux.

À Madame le Professeur Marie JOYEUX- FAURE

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de l'intérêt que vous portez à ce sujet.

À Monsieur le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié ton accompagnement au cours de mon semestre au sein de la pharmacovigilance.

À mes parents et à mon beau-père Paolino

Merci de m'avoir soutenu depuis le début, de m'avoir toujours poussé vers le haut. Merci encore pour tout.

À ma conjointe

Merci de me supporter depuis le début de la PACES. Merci pour ton soutien inconditionnel. Merci pour tes innombrables relectures, conseils... !

À Zoé

Merci beaucoup pour ton aide essentielle à la réalisation de cette méta-analyse. Merci pour ta patience durant nos heures de débats sur la sélection des données. On remet ça pour une prochaine ?

À mes amis

Merci à Reuben (alias crocopops) pour tous les fous rires, les soirées halo et tout le reste. Damien, on a un piton de la fournaise à se faire après tout ça. Clément, merci beaucoup pour tes nombreux conseils. Renan, Sébastien, Forêt, Barbara et tous ceux que j'aurais pu oublier, merci pour tous ces moments.

À mes amis de la fac

A Elisa, Anne-Sophie, Caroline, Sébastien, Damien, Clément c'était vraiment top les premières années de pharma avec vous.

Enfin, merci à tous les pharmaciens, co-internes, préparateurs, externes, agents avec qui j'ai pu travailler au cours de mes semestres à Bourgoin-Jallieu, Chambéry, Saint-Etienne, Grenoble et Aix-les bains. C'est grâce à vous tous que j'ai pu progresser et acquérir les connaissances et compétences que j'ai aujourd'hui.

Une petite pensée à ceux qui ne sont plus là aujourd'hui, et à qui j'aurais aimé pouvoir présenter ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
Partie 1 Deux causes de somnolence diurne excessive : narcolepsie et syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil.....	11
1) Narcolepsie.....	11
1.1 Épidémiologie	11
1.2 Physiopathologie	11
1.3 Diagnostic.....	12
1.4 Prise en charge thérapeutique.....	14
2) Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil.....	16
2.1 Épidémiologie	16
2.2 Physiopathologie	16
2.3 Diagnostic.....	18
2.4 Prise en charge thérapeutique.....	19
Partie 2 Les traitements de la somnolence diurne excessive : pitolisant et solriamfétol.....	22
1) Pitolisant.....	22
1.1 Généralités.....	22
1.2 Mécanisme d'action	22
1.3 Posologie	23
1.4 Profil pharmacologique	23
1.5 Principaux effets indésirables.....	24
1.6 Contre-indications et surveillance	25
2) Solriamfétol.....	25
2.1 Généralités.....	25
2.2 Mécanisme d'action	26
2.3 Posologie	26
2.4 Profil pharmacologique	27
2.3 Principaux effets indésirables.....	28
2.5 Contre-indications et surveillance	28

3) Place du solriamfétol et du pitolisant dans la prise en charge de la somnolence diurne excessive.....	29
3.1 Narcolepsie.....	29
3.2 SAHOS.....	29
Partie 3 : Comparaison des profils de sécurité du pitolisant et du solriamfétol à travers la réalisation d'une méta-analyse	31
1) Introduction	31
2) Matériel et méthodes	32
3) Résultats	35
3.3 Caractéristiques des essais et des patients inclus dans la méta-analyse.....	35
3.4 Qualité des essais inclus dans la méta-analyse.....	37
3.5 Analyse des résultats de la méta-analyse	38
4) Discussion	44
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	48
ANNEXES	55
SERMENT DE GALIEN	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Physiopathologie de la narcolepsie de type 1	11
Figure 2 Critères diagnostiques de la narcolepsie de type 1 tirés du PNDS	14
Figure 3 Critères diagnostiques de la narcolepsie de type 2 tirés du PNDS	14
Figure 4 Prise en charge médicamenteuse de la narcolepsie	15
Figure 5 Recommandations et niveaux de preuve des traitements utilisés chez l'adulte pour la prise en charge des symptômes associés à la narcolepsie	16
Figure 6 Illustration de la physiopathologie du SAHOS	17
Figure 7 Complications cardiovasculaires du SAHOS	18
Figure 8 Recommandations de la HAS sur la prise en charge du SAHOS	19
Figure 9 Principe de fonctionnement d'un dispositif médical de PPC	20
Figure 10 Principe de fonctionnement d'une orthèse d'avancée mandibulaire	20
Figure 11 Mécanisme d'action du pitolisant	23
Figure 12 Mécanisme d'action du solriamfétol	26
Figure 13 Sélection des essais sur la base de la revue de la littérature	35
Figure 14 Comparaison des différences moyennes de fréquence cardiaque (HR) et des pressions artérielles diastoliques et systoliques (PAD/S) entre le solriamfétol et le pitolisant après 12 semaines de traitement.	39
Figure 15 Comparaison des ratios d'incidence des événements indésirables pour le solriamfétol et le pitolisant	40
Figure 16 Comparaison des scores moyens du BDI entre le début et la fin du traitement par pitolisant	41
Figure 17 Échelle de somnolence d'Epworth	55
Figure 18 Risk of bias assessment checklist for studies included in systematic reviews of drug adverse events	68
Figure 19 Beck's Depression Inventory	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères diagnostics du SAHOS d'après les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine	18
Tableau 2 Sévérité du SAHOS en fonction du score IAH d'après les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine	19
Tableau 3 Risk management plan Wakix®	24
Tableau 4 Risk management plan Ozawade ®	25
Tableau 5 Posologie du solriamfétol en fonction du débit de filtration glomérulaire.....	27
Tableau 6 Risk management plan Sunosi®	28
Tableau 7 Critères d'aide au choix thérapeutique dans la prise en charge de la somnolence diurne excessive basés sur le PNDS	29
Tableau 8 Résumé des principaux résultats de la méta-analyse conduite par Pitre et al.	31
Tableau 9 Liste des effets indésirables d'intérêt.....	33
Tableau 10 Description des essais cliniques inclus dans la méta-analyse	36
Tableau 11 Évaluation du risque de biais des essais inclus	38
Tableau 12 Présentation des résultats des tests d'analyse des différences en sous-groupe et des tests d'hétérogénéité.....	38
Tableau 13 Estimation de l'impact du médicament, de la pathologie et de la dose sur la survenue d'évènements indésirables.....	43
Tableau 14 Analyse détaillée du risque de biais	70

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ATU: Autorisation temporaire d'utilisation

BDI: Beck Depression Inventory

EMA: Agence Européenne du Médicament

FDA: Food and Drug Administration

HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire

OAM: Orthèse d'Avancée Mandibulaire

PNDS: Protocole National de Diagnostic et de Soins

PPC: Pression Positive Continue

PSG: Polysomnographie

SAHOS: Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructive du sommeil

TILE: Tests Itératifs de Latence d'Endormissement

Partie 1 Deux causes de somnolence diurne excessive : narcolepsie et syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

1) Narcolepsie

1.1 Épidémiologie

La narcolepsie est une pathologie chronique rare touchant 1 personne sur 3000 à 5000. Elle se déclare majoritairement chez le sujet jeune (10 – 30 ans) et touche de manière indifférenciée les hommes et les femmes, quelle que soit leur origine géographique (1,2).

La narcolepsie est également associée à des pathologies métaboliques, cardiovasculaires et psychiatriques. Une méta-analyse a mis en évidence une augmentation de la prévalence de l'obésité, du diabète, de l'hypertension et de la dyslipidémie chez les patients narcoleptiques par rapport aux patients témoins (3). Des troubles psychiatriques sont également fréquemment associés à la narcolepsie (troubles de l'humeur, anxiété, trouble du déficit de l'attention, trouble du comportement alimentaire, etc.) (4).

1.2 Physiopathologie

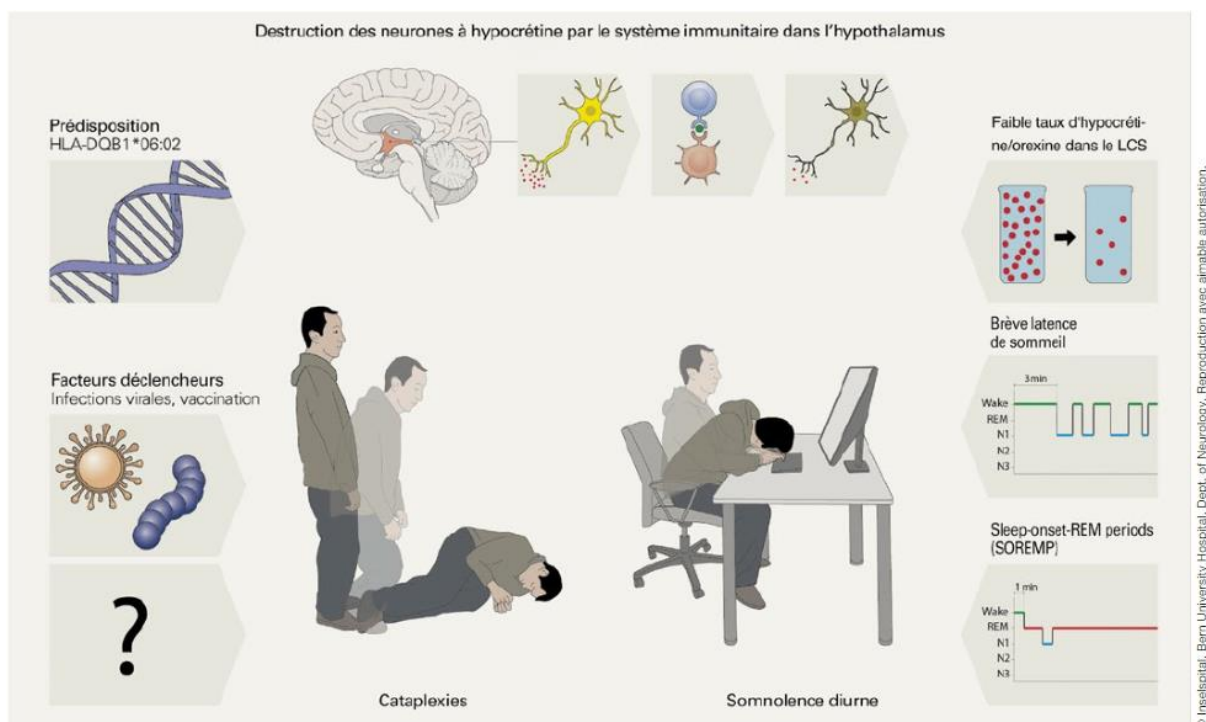


Figure 1 Physiopathologie de la narcolepsie de type 1 (Fregolente et al., 2023) (5)

Le mécanisme physiopathologique de la narcolepsie n'est pas encore parfaitement élucidé. Il semble impliquer un processus auto-immun dirigé contre les neurones produisant de l'orexine/hypocrétine au niveau hypothalamique. Ces neurones sont essentiels au maintien de l'éveil et à l'inhibition du sommeil paradoxal. Un dysfonctionnement des neurones histaminergiques pourrait également être impliqué dans la symptomatologie (1,6).

Bien que la narcolepsie ne soit pas considérée comme une maladie génétique, elle présente une forte association à certains haplotypes HLA (Human Leucocyte Antigen), tel que le HLA DBQ1*06:02. Elle serait également associée à certains facteurs environnementaux (infection virale, stress...) (2).

Ces dysfonctionnements neuronaux sont source de troubles de l'éveil et du sommeil. Ces troubles se caractérisent par une dysrégulation de l'apparition et de la commande du sommeil paradoxal se traduisant par un sommeil de durée normale mais de qualité médiocre, associé à une somnolence diurne excessive et/ou des endormissements irrésistibles. D'autres symptômes sont également associés à la narcolepsie dont : la cataplexie (70 % des patients) ; des phénomènes hallucinatoires (auditifs et visuels) ; la paralysie du sommeil. Les épisodes de cataplexie correspondent à une perte partielle ou totale de tonus musculaire et semblent associés au processus émotionnel (1).

1.3 Diagnostic

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) recommande de suspecter le diagnostic de narcolepsie en présence :

- D'une somnolence sévère quotidienne et récurrente en voiture, à l'école, au travail, en situation passive, mais aussi en situation plus active (en mangeant, en parlant à quelqu'un), voire pendant les activités pour les enfants et les adolescents.
- D'un besoin irrésistible de dormir et d'une difficulté à lutter contre ce besoin.
- D'accès de sommeil multiples, courts, rafraîchissants, avec souvent (mais pas toujours) une activité onirique.
- De la description par le patient et/ou l'entourage de pertes de tonus musculaire généralisées (pouvant entraîner une chute) ou partielles (c'est à dire localisées sur une partie du corps : le visage, les yeux, la nuque, les genoux) en réponse à des émotions

positives (comme le fou-rire, la surprise) qui peuvent indiquer la présence de cataplexies.

L'exploration de la narcolepsie doit être effectuée en l'absence ou à distance de toute situation pouvant affecter le sommeil (privation de sommeil, consommations de substances affectant la qualité du sommeil).

Le diagnostic de narcolepsie repose en premier lieu sur une investigation clinique avec la réalisation de l'échelle d'Epworth (ou échelle de somnolence, présentée en Annexe) (7). Cet outil est utilisé pour évaluer la somnolence diurne excessive, en mesurant la propension d'une personne à s'endormir dans diverses situations du quotidien. Un score supérieur à 10 indique une somnolence diurne excessive.

L'investigation de la narcolepsie nécessite également le recours à des examens paracliniques. Les examens principalement réalisés sont la polysomnographie (PSG), ainsi que les tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). Les TILE sont des outils permettant une mesure objective de la somnolence, en relevant le temps nécessaire à l'endormissement au cours de 5 opportunités de sieste en journée après une nuit de sommeil évaluée par PSG.

Enfin l'exploration de la narcolepsie peut également nécessiter le recours à des analyses biologiques avec le génotypage HLA à la recherche de l'allèle DQB1*06:02 (présent chez 98 % des patients narcoleptiques de type 1 et 25 % de la population générale, avec une excellente valeur prédictive négative), ou la recherche du taux d'hypocrétine dans le liquide cébrospinal (8).

La classification internationale des troubles du sommeil distingue deux types de narcolepsie : la narcolepsie de type 1 (avec cataplexie) et la narcolepsie de type 2 (sans cataplexie) (9). Les critères diagnostiques sont détaillés ci-dessous (Figures 2 et 3) et reprennent les explorations clinico-biologiques discutées précédemment.

Narcolepsie de type 1 (les critères A et B doivent être remplis)
<p>A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil (SDE) depuis au moins 3 mois. ⁽¹⁾</p> <p>B. La présence de 1 ou 2 des éléments suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Une cataplexie bien définie et une latence moyenne d'endormissement inférieure ou égale à 8 minutes et au moins 2 endormissements en sommeil paradoxal (ESP) sur un TILE réalisé selon la technique standardisée*. Un ESP (dans les 15 minutes suivant l'apparition du sommeil) au cours de la polysomnographie nocturne précédente peut remplacer l'un des ESP du TILE. ⁽²⁾ 2. Un taux d'hypocrétine-1 dans le LCR inférieur ou égal à 110 pg/mL ou < 1/3 des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé, par immunoréactivité. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Une précision est apportée pour les jeunes enfants, chez qui la narcolepsie peut parfois se caractériser par un sommeil de nuit excessivement long, la reprise d'une sieste diurne précédemment arrêtée, ou encore une somnolence masquée par une hyperactivité pour lutter contre celle-ci.

⁽²⁾ Si la suspicion de NT1 est forte et que les critères du TILE ne sont pas remplis, il est possible de répéter les TILE.

⁽³⁾ Le taux effondré (<110 pg/mL) d'hypocrétine-1 dans le LCR est extrêmement spécifique (99 %) et très sensible (87 à 89 %) pour le diagnostic de NT1.

* Les recommandations pour la réalisation des TILE selon la technique standardisée sont détaillées en Annexe 3.

Figure 2 Critères diagnostiques de la narcolepsie de type 1 tirés du PNDS (8)

Narcolepsie de type 2 (les critères A à E doivent être remplis)
<p>A. Le patient éprouve quotidiennement des épisodes de besoin irrésistible de dormir ou des accès de sommeil (SDE) depuis au moins 3 mois.</p> <p>B. Sur le TILE réalisé selon la technique standardisée, la latence moyenne d'endormissement est inférieure ou égale à 8 minutes, et il y a au moins 2 ESP. Un ESP (dans les 15 minutes suivant l'apparition du sommeil) au cours de la polysomnographie nocturne précédente peut remplacer l'un des ESP sur le TILE.</p> <p>C. Il n'y a pas de cataplexie.</p> <p>D. Soit le taux d'hypocrétine-1 dans le LCR n'a pas été mesuré, soit le taux d'hypocrétine-1 mesuré par immunoréactivité est > 110 pg/mL ou > 1/3 des valeurs moyennes obtenues chez des sujets normaux avec le même dosage standardisé.</p> <p>E. L' hypersomnolence ou les résultats du TILE ne sont pas mieux expliqués par d'autres causes telles qu'une insuffisance de sommeil (privation de sommeil chronique), un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, un trouble du rythme circadien (comme le retard de phase) ou l'effet de médicaments ou de substances, ou leur sevrage.</p> <p>Remarque : si, dans l'évolution, des cataplexies apparaissent plus tard, ou que le dosage d'hypocrétine-1 testé ultérieurement est inférieur ou égal à 110 pg/mL, le trouble devra être reclassé narcolepsie de type 1.</p>

Figure 3 Critères diagnostiques de la narcolepsie de type 2 tirés du PNDS (8)

1.4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la narcolepsie est essentiellement symptomatique et basée sur l'association de mesures non médicamenteuses et médicamenteuses.

L'hygiène du sommeil est une mesure non médicamenteuse essentielle. Voici quelques mesures qui peuvent être proposées aux patients : la mise en place d'horaires de sommeil réguliers ; l'éviction de situations à risque de privation de sommeil ; la programmation de siestes anticipées.

Sur le plan médicamenteux, les recommandations européennes préconisent l'utilisation de traitements psychostimulants, avec notamment l'utilisation du solriamfétol et du pitolisant pour la prise en charge de la somnolence diurne excessive.

Les autres thérapeutiques associées à la prise en charge de la narcolepsie sont détaillées dans les figures 4 et 5.

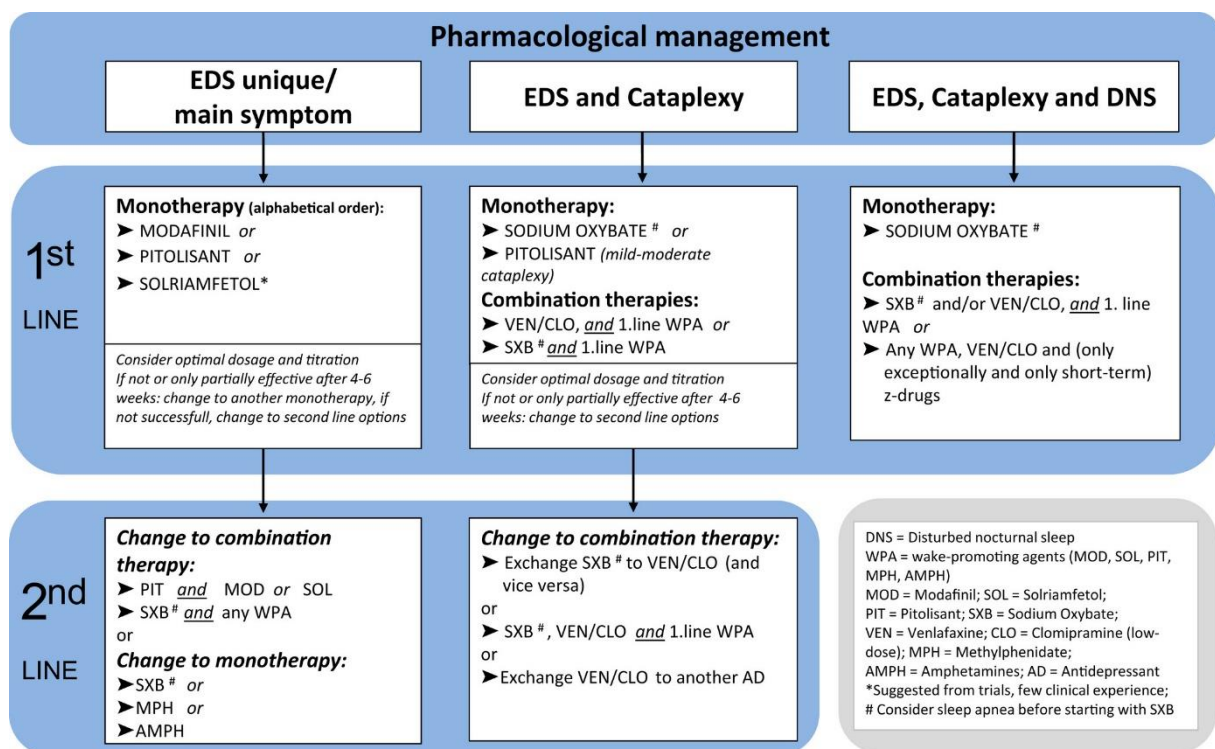


Figure 4 Prise en charge médicamenteuse de la narcolepsie (Bassetti et al., 2021) (10)

Drug	EDS		Cataplexy		DNS		SP/HH		Recommendations	
	Rec	QoE	Rec	QoE	Rec	QoE	Rec	QoE		
1	Modafinil	↑↑	⊕⊕⊕⊕	↓↓	⊕⊕⊕⊕		no data		no data	Recommendations For Strong ↑↑ For Weak ↑- Against Weak ↓- Against Strong ↓↓
	Pitolisant	↑↑	⊕⊕⊕⊕	↑-	⊕⊕⊕⊕		no data	↑-	⊕⊕⊕⊕	
	Sodium Oxybate	↑↑	⊕⊕⊕⊕	↑↑	⊕⊕⊕⊕	↑↑	⊕⊕⊕⊕	↑-	⊕⊕⊕⊕	
	Solriamfetol	↑↑*	⊕⊕⊕⊕	↓↓	⊕⊕⊕⊕		no data		no data	
2	Antidepressants			↑↑	⊕⊕⊕⊕		no data	↑-	⊕⊕⊕⊕	Quality of Evidence High ⊕⊕⊕⊕ Moderate ⊕⊕⊕⊕ Low ⊕⊕⊕⊕ Very Low ⊕⊕⊕⊕
	Amphetamine derivatives	↑-	⊕⊕⊕⊕	↓↓	⊕⊕⊕⊕		no data		no data	
	Methylphenidate	↑-	⊕⊕⊕⊕	↓↓	no data		no data		no data	
	Zolpidem/Zopiclone					↓-#	⊕⊕⊕⊕		no data	

Order: 1. EU-approved medications (in alphabetic order); 2. EU-frequently used medications for narcolepsy; * needs further evaluation from clinical practice; # chronic use not recommended

Figure 5 Recommendations et niveaux de preuve des traitements utilisés chez l'adulte pour la prise en charge des symptômes associés à la narcolepsie (SP : paralysie du sommeil ; HH : hallucinations hypnagogiques/hypnopompiques ; EDS : Somnolence Diurne Excessive) (Basseti et al., 2021) (10)

2) Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

2.1 Épidémiologie

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) touche près d'1,8 millions de français et 30 % des plus de 65 ans. On estime que près d'un milliard de personnes sont concernées par le SAHOS au niveau mondial. Les principaux facteurs de risque associés à cette pathologie sont : l'alcool, le tabac, l'utilisation de certains médicaments (morphine par exemple), l'excès pondéral, l'âge, la présence d'anomalies morphologiques du pharynx. Le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité au niveau mondial devraient conduire à l'augmentation de la prévalence de la maladie. Il s'agit donc d'un enjeu majeur de santé publique (11).

2.2 Physiopathologie

Le SAHOS est causé par le relâchement des muscles des parois du pharynx. Ce relâchement induit une diminution du calibre du pharynx, à l'origine de ronflements (vibrations du tissu mou) et d'une diminution du débit d'air inspiré (hypopnée). Ce relâchement peut conduire à une obstruction complète du conduit pharyngé, à l'origine d'apnée. Ce phénomène est illustré par la figure 6.

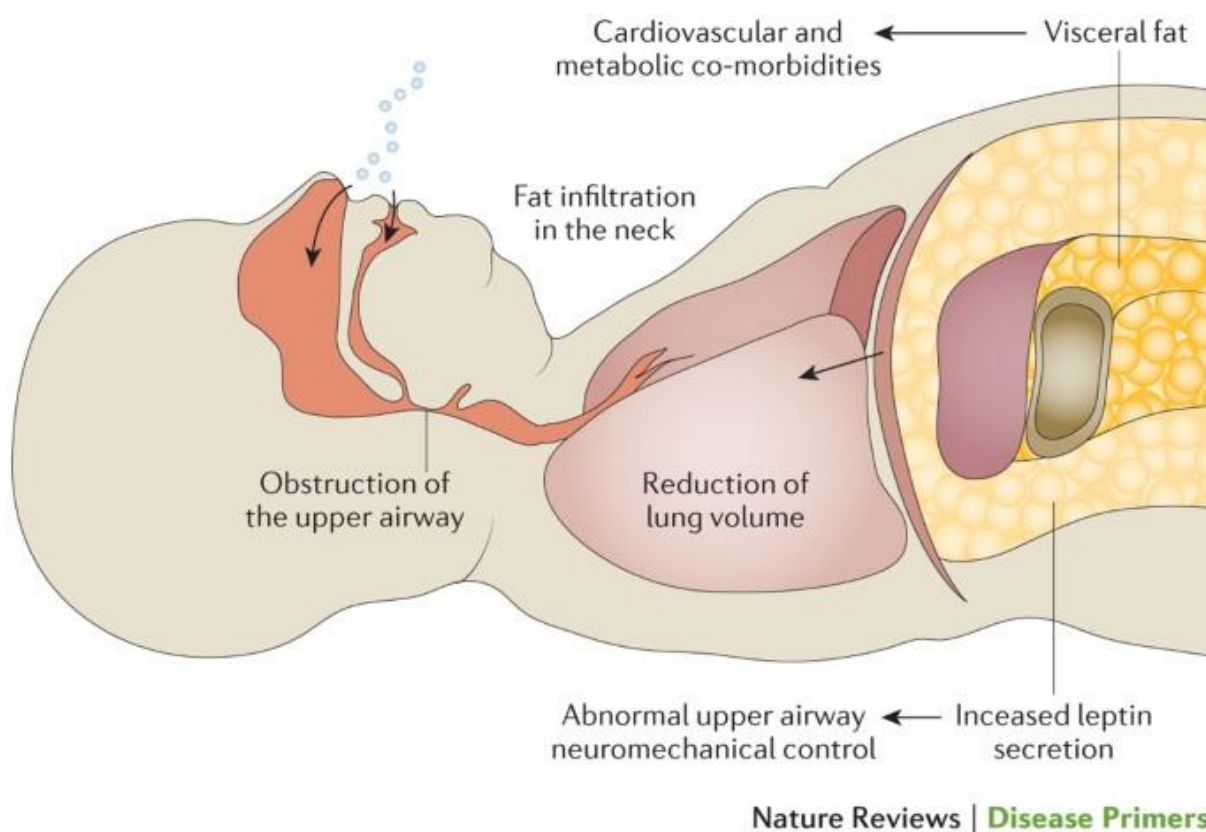


Figure 6 Illustration de la physiopathologie du SAHOS (Levy et al., 2015) (12)

En cas d'apnée, le système nerveux central provoque un micro-réveil, ce qui permet une contraction des muscles pharyngés et ainsi le rétablissement du flux d'air. Ce phénomène d'apnée se répète de manière itérative au cours du sommeil. Certains patients peuvent présenter jusqu'à une centaine d'épisodes d'apnées/hypopnées par nuit. Les micro-réveils affectent grandement la qualité du sommeil du patient et sont à l'origine d'une somnolence diurne excessive pouvant avoir un impact significatif sur le quotidien des patients : augmentation du risque d'accident, stress, difficultés de concentration, irritabilité... La prévalence de la somnolence diurne excessive chez les patients nouvellement diagnostiqués est estimée entre 41 % et 77 % (13–17).

Outre l'impact quotidien du SAHOS, ce trouble ventilatoire obstructif est également un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique important. L'étude de J-P Baguet *et al.* montre que la survenue d'épisodes d'hypoxie transitoire induit : une augmentation de l'activité sympathique, des dysfonctions endothéliales, un stress oxydatif, des anomalies métaboliques et des dommages sur le tissu myocardique (18). Ces différents mécanismes sont à l'origine de pathologies cardiovasculaires et métaboliques (hypertension ; troubles du rythme ; diabète...), comme l'illustre la figure 7.

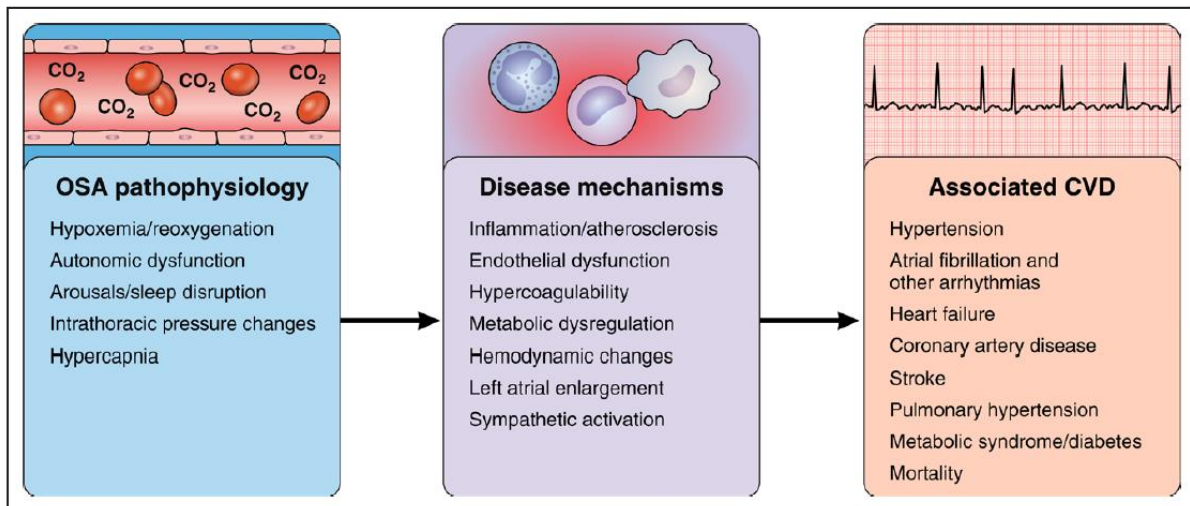


Figure 7 Complications cardiovasculaires du SAHOS (Yeghiazarians et al., 2021) (19)

2.3 Diagnostic

Le diagnostic du SAHOS d'après l'American Academy of Sleep Medicine, repose sur l'association des critères A ou B et C, décrits dans le tableau ci-dessous (20).

Critère	Symptôme clinique
A	Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs
B	Au moins deux des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Ronflements sévères et quotidiens - Sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil - Sommeil non réparateur - Somnolence diurne - Difficultés de concentration - Nycturie
C	Plus de 5 événements obstructifs par heure de sommeil en PSG ou polygraphie de ventilation

Tableau 1 Critères diagnostics du SAHOS d'après les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine

La sévérité du SAHOS prend en compte l'index d'apnée hypopnée (IAH), qui correspond au rapport entre le nombre total d'apnées/hypopnées sur le nombre total d'heures de sommeil (Tableau 2). Ce paramètre est déterminé lors de la réalisation d'une PSG (21).

Sévérité	Score IAH
Léger	5 à 15 événements par heure
Moyen	Entre 15 à 30 événements par heure
Sévère	Plus de 30 événements par heure

Tableau 2 Sévérité du SAHOS en fonction du score IAH d'après les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine

La sévérité prend également en compte la somnolence diurne excessive qui peut être évaluée par le score d'Epworth (ou échelle de somnolence) (7), en mesurant la propension d'une personne à s'endormir dans diverses situations du quotidien. Un score supérieur à 10 indique une somnolence diurne excessive.

2.4 Prise en charge thérapeutique

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la prise en charge du SAHOS lorsqu'il est considéré comme modéré ou sévère. C'est-à-dire avec un IAH > 15/h et l'association de trois des symptômes suivants : somnolence diurne, ronflements sévères et quotidiens, sensation d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil, fatigue diurne, nycturie, céphalées matinales. Les recommandations de la prise en charge du SAHOS sont décrites dans la figure 8.

Situation clinique	Première intention	Deuxième intention
IAH supérieur à 30	PPC	OAM
IAH entre 15 et 30 avec au moins 10 micro-éveils	PPC	OAM
IAH entre 15 et 30 avec comorbidité cardio-vasculaire	PPC	OAM
IAH entre 15 et 30 sans signe de gravité associé (moins de 10 micro-éveils par heure, pas de comorbidité cardio-vasculaire)	OAM*	/

* Pour les patients ayant un SAHOS avec IAH inférieur à 30 et sans comorbidité cardiovasculaire grave associée, les OAM ont été proposées en première intention plutôt que la PPC, au vu de l'efficacité similaire des OAM et de la PPC sur la somnolence et du coût moindre des OAM (donc d'une meilleure efficacité des OAM par rapport à la PPC).

Figure 8 Recommandations de la HAS sur la prise en charge du SAHOS (22)

Avec un taux d'acceptation initial de 70 à 80 %, la pression positive continue (PPC) est le traitement de référence du SAHOS (23). Cette technique consiste à insuffler de l'air à l'aide d'un masque. Ce flux d'air positif permet de lutter contre le collapsus induit par le relâchement

musculaire. Il existe différents types de masques : nasal, narinaire, facial et buccal. En pratique, le masque utilisé en première intention est le masque nasal. Le principe de fonctionnement est décrit dans la figure 9.

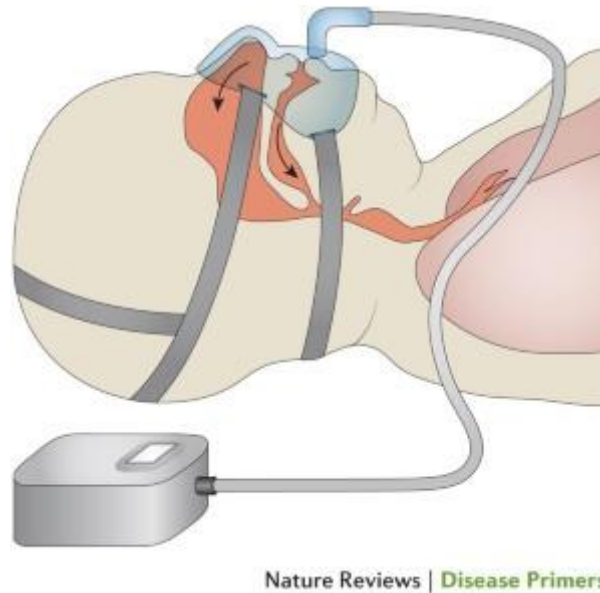


Figure 9 Principe de fonctionnement d'un dispositif médical de PPC (Levy et al., 2015) (12)

En cas de refus d'instauration d'une PPC, l'orthèse d'avancée mandibulaire (OAM) est une alternative. Celle-ci peut être proposée chez des patients avec un score IAH entre 5 et 30/h, mais ne sera pas remboursée chez les patients ayant un score IAH < 15/h. Cette orthèse permet l'avancement de la mandibule contribuant à l'élargissement des voies pharyngées et donc à une diminution des résistances pharyngiennes. Son fonctionnement est décrit dans la figure 10.

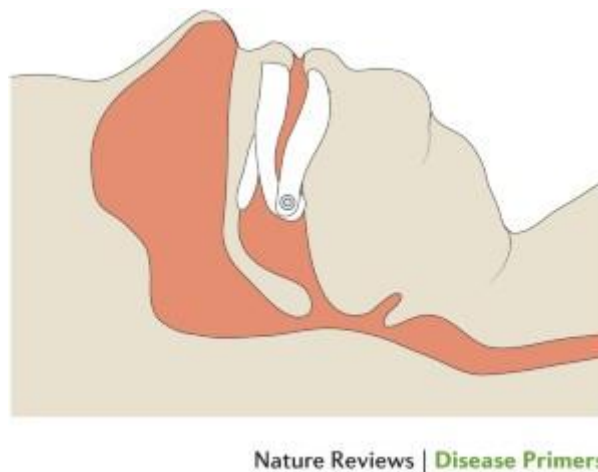


Figure 10 Principe de fonctionnement d'une orthèse d'avancée mandibulaire (Levy et al., 2015) (12)

D'autres mesures peuvent être également proposées pour la prise en charge du SAHOS. On peut citer de manière non exhaustive les règles hygiéno-diététiques avec : l'incitation à la réduction pondérale du patient, le traitement positionnel (évitement du décubitus dorsal), l'évitement du tabac et de l'alcool. Enfin, plus rarement, une chirurgie peut être envisagée afin de diminuer les résistances aériennes.

Néanmoins, la somnolence diurne excessive peut chez certains patients subsister malgré un traitement optimal. On parle alors de somnolence diurne excessive résiduelle, celle-ci affecte entre 9 et 55 % des patients traités pour une apnée du sommeil (17,24–37).

Il existe aujourd'hui deux traitements de première intention pour la prise en charge de cette somnolence résiduelle : le pitolisant et le solriamfétole (38,39).

Partie 2 Les traitements de la somnolence diurne excessive : pitolisant et solriamfétol

1) Pitolisant

1.1 Généralités

Le pitolisant est un psychostimulant utilisé en première intention dans la prise en charge de la somnolence diurne excessive chez les patients SAHOS ou narcoleptiques.

Il est commercialisé en France par Bioprojet® sous la forme de comprimés dosés à 4,5 et 18 mg sous deux noms commerciaux différents. La première spécialité, le Wakix® a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dès 2014 dans la narcolepsie, suivie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la même indication à partir de 2016 (40).

Le Wakix® est un médicament à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil (41).

La seconde spécialité, Ozawade®, a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans le SAHOS (juin à novembre 2021), suivie d'une AMM à partir de juillet 2021 dans la même indication (42).

L'Ozawade® est un médicament à prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie, ou titulaires de la Formation Spécialisée Transversale Sommeil, ou aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint (43).

1.2 Mécanisme d'action

Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse puissant du récepteur H3 de l'histamine (Figure 11). En bloquant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux, permettant une amélioration de l'éveil. En bloquant la voie histaminergique, le pitolisant module indirectement d'autres neurotransmetteurs : augmentation de la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine (44).

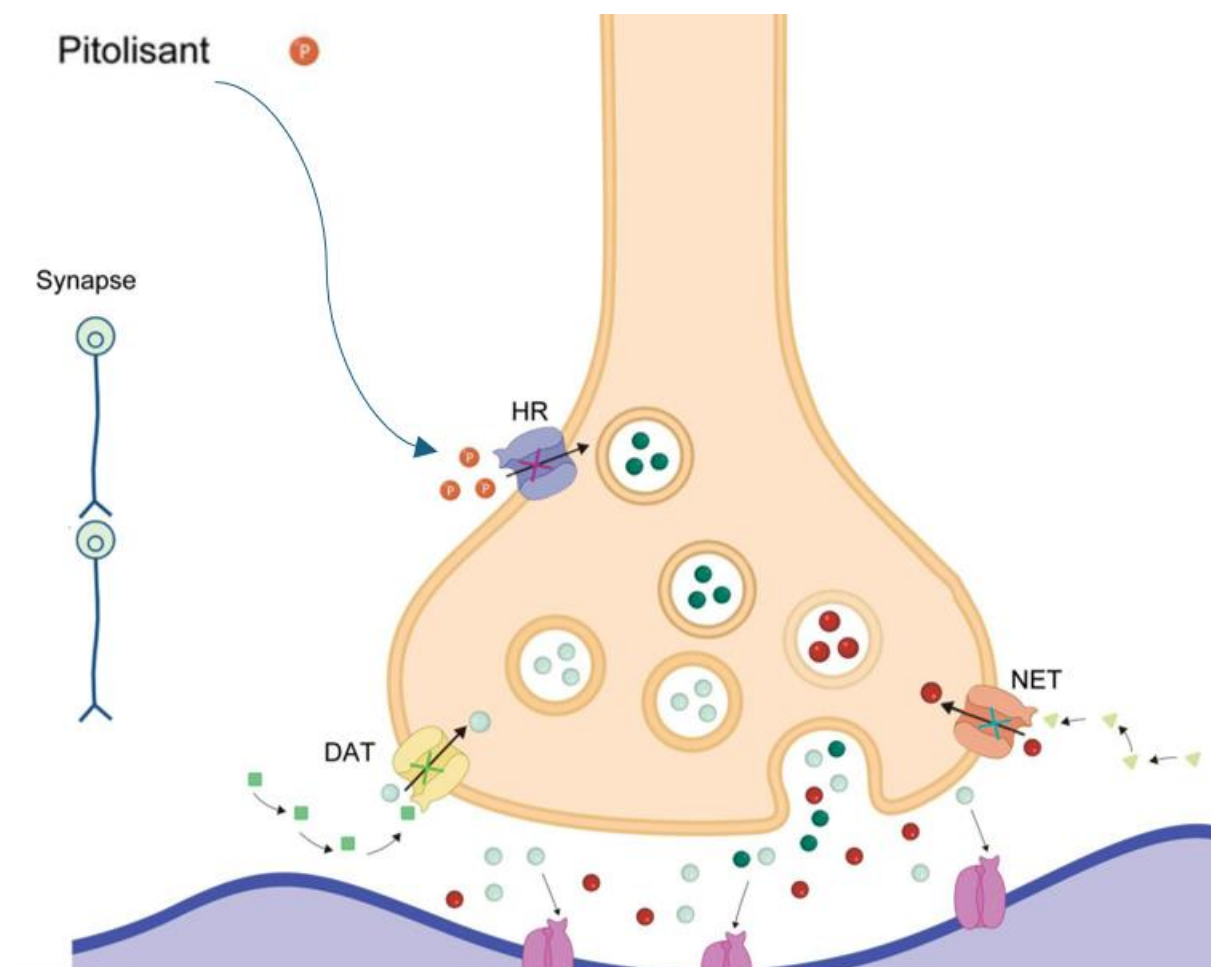


Figure 11 Mécanisme d'action du pitolisant (Adapté d'après Jin Liu et al., 2024) (45)

1.3 Posologie

Les résumés caractéristiques produits de Wakix® et Ozawade® recommandent tous deux une initiation à dose progressive jusqu'à la dose minimale efficace.

Ainsi, dans le SAHOS, le pitolisant sera initié à une posologie journalière de 4,5 mg, avec la possibilité de doubler la dose chaque semaine, sans dépasser 18 mg par jour. Les doses usuelles dans la narcolepsie sont plus élevées avec une dose initiale de 9 mg par jour, pouvant être également doublée chaque semaine jusqu'à une dose maximale journalière de 36 mg.

1.4 Profil pharmacologique

Sur le plan pharmacocinétique, il s'agit d'un puissant inducteur des CYP3A4, 2B6, 2C, UGT et de la PgP. Il peut donc être source d'interaction médicamenteuse en diminuant l'efficacité de médicaments substrats ou en augmentant la métabolisation de médicaments prodrogues. A noter que le pitolisant a montré un effet inhibiteur *in vitro* sur la protéine de transport OCT1.

Ces perturbations pharmacocinétiques peuvent ainsi être un facteur limitant l’initiation du pitolisant, en présence de médicaments substrats de ces cytochromes (ex. contraceptifs hormonaux ; médicaments à marge thérapeutique étroite). Le pitolisant est également substrat des cytochromes 3A4 et 2D6, et son effet peut être influencé par des inhibiteurs/inducteurs de ces enzymes (41,43).

Sur le plan pharmacodynamique, le pitolisant est susceptible d’interagir avec les traitements ciblant les récepteurs histaminiques, notamment les antihistaminiques et les antidépresseurs. Il peut également potentialiser le risque d’allongement de l’intervalle QT. Son utilisation devra donc être prudente en cas d’association avec des médicaments connus pour causer ce type d’évènement indésirable. En effet, l’allongement du QT est un événement potentiellement grave, pouvant conduire au décès (41,43).

1.5 Principaux effets indésirables

Le plan de gestion des risques de l’agence européenne du médicament (EMA) pour Wakix® et Ozawade® (Tableaux 3 et 4) décrit les principaux effets indésirables identifiés et potentiels associés à l’utilisation du pitolisant.

Summary of safety concerns	
Important identified risks	<ul style="list-style-type: none"> Insomnia Gastric disorders caused by hyperacidity Anxiety Depression and suicidal ideation Weight increase
Important potential risks	<ul style="list-style-type: none"> Proconvulsive potential QT-interval prolongation Misuse Drug dependence Rebound effect Fertility disorders Exposure during pregnancy and lactation Interaction with drugs displaying histamine H1 receptor antagonism activity.
Missing information	<ul style="list-style-type: none"> Long-term safety including paediatric patients Patients with severe depression and severe anxiety Patients with underlying severe cardiovascular diseases

Tableau 3 Risk management plan Wakix®
D’après Wakix | European Medicines Agency [Internet]

Source : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wakix>, consulté le 02/07/2024 (46)

Important identified risks	None
Important potential risks	Long term risks of body weight increase Cardiovascular events including QT-interval prolongation Adverse effects on reproductive function Adverse effects on embryofetal development
Missing information	Long-term safety

Tableau 4 Risk management plan Ozawade®

D'après Ozawade | European Medicines Agency

Source : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozawade>, consulté le 02/07/2024 (47)

1.6 Contre-indications et surveillance

L'utilisation de pitolisant est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'hypersensibilité.

Les recommandations de la société française de pneumologie ne préconisent pas la surveillance systématique de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en dehors des populations à risque cardiovasculaire (sujet âgé, hypertendu...) (48). Ces recommandations se basent sur les données de deux études qui n'ont pas mis en évidence de risque cardiovasculaire lors de l'utilisation du pitolisant (49,50).

Les recommandations du PNDS pour la narcolepsie mentionnent la réalisation à minima d'un ECG et chez les patients avec des comorbidités, la réalisation d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle.

2) Solriamfétol

2.1 Généralités

Le solriamfétol est un psychostimulant utilisé en traitement de première intention pour la prise en charge de la somnolence diurne excessive dans le SAHOS et la narcolepsie.

Il est commercialisé en France sous forme de comprimés à avaler dosés à 75 et 150 mg par le laboratoire Pharma Blue® sous le nom SUNOSI®. Il a fait l'objet d'une ATU nominative et d'une ATU de cohorte (entre 2019 et 2020), puis d'une AMM à partir de 2020 (51).

La prescription de SUNOSI® est réservée aux spécialistes en neurologie et pneumologie, ainsi qu'aux services de centres du sommeil. Il s'agit d'un médicament à prescription initiale hospitalière (52).

2.2 Mécanisme d'action

Le solriamfétol est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Il potentialise donc les concentrations de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Cette action synergique sur ces deux récepteurs pourrait expliquer l'efficacité du solriamfétol dans le maintien de l'éveil chez les patients atteints de somnolence diurne excessive (53). Son mode d'action est détaillé dans la figure 12.

Solriamfetol: Mechanism of Action

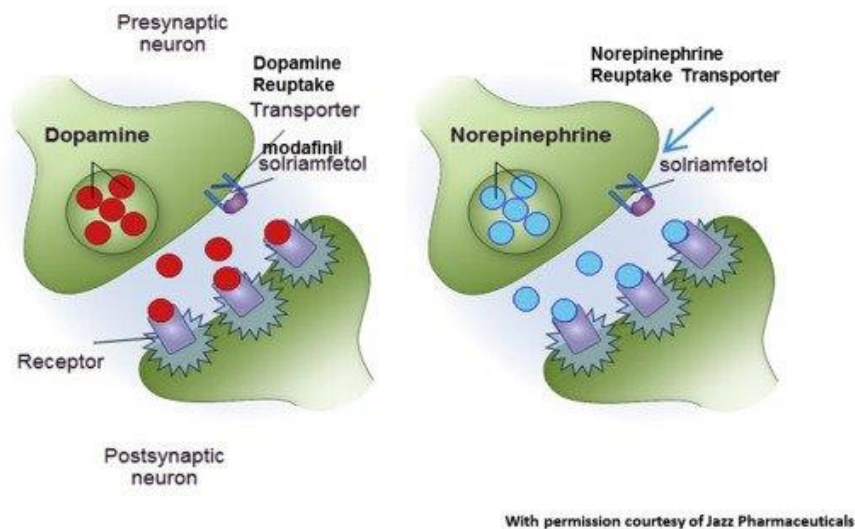


Figure 12 Mécanisme d'action du solriamfétol (Javaheri S et al., 2020) (54)

2.3 Posologie

Le RCP de SUNOSI® préconise l'utilisation de la dose minimale efficace. La dose initiale est de 37,5 mg et de 75 mg par jour dans le SAHOS et la narcolepsie respectivement. La dose peut être doublée tous les 3 jours jusqu'à une dose maximale journalière de 150 mg.

La posologie doit être adaptée chez le patient insuffisant rénal. Les adaptations posologiques sont décrites dans le tableau 5.

Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m ²)	Adaptation posologique
60 à 89	Aucun ajustement posologique
30 à 59	Dose initiale journalière = 37,5 mg Dose maximale journalière = 75 mg
15 à 29	Dose maximale journalière = 37,5 mg
< 15	Utilisation non recommandée

Tableau 5 Posologie du solriamfétol en fonction du débit de filtration glomérulaire

2.4 Profil pharmacologique

Sur le plan pharmacocinétique, le solriamfétol est peu métabolisé. Il est éliminé principalement sous forme inchangée dans les urines, il n'est donc pas ou très peu impacté par les inhibiteurs/inducteurs de cytochromes. L'utilisation de ce médicament chez les patients insuffisants rénaux devra être réalisée avec prudence. Il est également peu susceptible de provoquer des interactions pharmacocinétiques.

Sur le plan pharmacodynamique, le solriamfétol peut présenter des interactions avec des médicaments pouvant augmenter la tension ou la fréquence cardiaque. Un suivi cardiologique rapproché ou un avis auprès d'un cardiologue pourrait être nécessaire en cas de co-administration.

2.3 Principaux effets indésirables

Le plan de gestion des risques du Sunosi® de l'EMA (Tableau 6) décrit les principaux effets indésirables identifiés et potentiels associés à l'utilisation du solriamfétol.

List of Important Risks and Missing Information	
Important identified risks	Serious cardiovascular events
Important potential risks	Serious psychiatric events Potential for abuse, misuse and diversion Reproductive toxicity
Missing information	Potential for pharmacodynamic interactions Use in lactating women

Tableau 6 Risk management plan Sunosi®
D'après Sunosi | European Medicines Agency

Source : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sunosi>, consulté le 02/07/2024 (55)

2.5 Contre-indications et surveillance

L'utilisation de solriamfétol est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité ou d'antécédents cardiovasculaires (infarctus dans l'année précédente, angor instable, HTA non contrôlée, arythmies graves et autres affections cardiaques).

L'utilisation de solriamfétol est également contre-indiquée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteur de la monoamine oxydase ou dans les 14 jours qui suivent l'arrêt de cette classe thérapeutique.

Au vu de son profil potentiellement délétère sur le plan cardiovasculaire, les recommandations de la société française de pneumologie préconisent la surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avant et pendant le traitement, par automesure.

L'utilisation du solriamfétol devra être particulièrement surveillé chez le sujet âgé (>65 ans), du fait de la diminution de la fonction rénale et de l'augmentation de l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires avec l'âge.

3) Place du solriamfétol et du pitolisant dans la prise en charge de la somnolence diurne excessive

3.1 Narcolepsie

Pour la narcolepsie, les critères en faveur de l'initiation du pitolisant ou du solriamfétol sont détaillés dans le tableau 7.

Critères en faveur du pitolisant	Critères en faveur du solriamfétol
<ul style="list-style-type: none">- somnolence modérée- cataplexie modérée (peu fréquentes et/ou avec un handicap modéré)- contexte cardiovasculaire (hypertension, angor) associé- contexte psychiatrique (dépression, anxiété, symptômes psychotiques) associé- syndrome d'apnées du sommeil non traité	<ul style="list-style-type: none">- somnolence sévère- handicap faible lié aux cataplexies- peu ou pas de comorbidités cardio-vasculaires- contraception orale compatible

Tableau 7 Critères d'aide au choix thérapeutique dans la prise en charge de la somnolence diurne excessive basés sur le PNDS (8)

Un suivi régulier du rapport bénéfice risque des traitements est recommandé tous les 6 mois avec un spécialiste du sommeil ou un neurologue. Un suivi annuel dans un centre de référence ou centre de compétence maladies rares est fortement recommandé.

Un suivi cardiovasculaire régulier est également conseillé au vu du risque associé à la prise de psychostimulant (électrocardiogramme et mesure ambulatoire de la pression artérielle).

3.2 SAHOS

Les recommandations pour le bilan et la prise en charge de la somnolence diurne excessive résiduelle dans le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil restent prudentes dans l'utilisation du solriamfétol et du pitolisant (48). Ainsi, ceux-ci ne devraient être instaurés qu'après :

- L'évaluation de l'observance, de l'efficacité et des effets secondaires associés au traitement par PPC ;
- Au moins 6 mois de prise en charge par PPC ;
- L'évaluation d'une possible alternative thérapeutique à la PPC en cas d'inefficacité ou d'intolérance (OAM, traitement positionnel, mesures hygiéno-diététiques, chirurgie) ;
- La recherche d'une autre étiologie pouvant expliquer la somnolence diurne excessive résiduelle (dépression, anxiété, trouble du rythme circadien, prise de substance sédatrice, narcolepsie).

Si un traitement psychostimulant est instauré, le pitolisant est à privilégier en cas de comorbidités cardiovasculaires ou en cas de facteurs de risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou psychiatriques. En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance au premier traitement éveillant (pitolisant ou solriamfétol), le second traitement pourra être proposé en l'absence de contre-indication.

La poursuite du traitement devra être réévaluée régulièrement : initialement trois mois après le début du traitement, puis six mois après le début, puis annuellement.

Un suivi cardiovasculaire régulier (fréquence cardiaque et pression artérielle) est préconisé pour le solriamfétol. Pour le pitolisant, ce suivi n'est recommandé que pour les sujets à risque (hypertension artérielle connue, risque cardiovasculaire élevé et/ou chiffres tensionnels limites à l'initiation du traitement).

Partie 3 : Comparaison des profils de sécurité du pitolisant et du solriamfétol à travers la réalisation d'une méta-analyse

1) Introduction

Le pitolisant et le solriamfétol sont deux traitements de première intention utilisés dans la prise en charge de la somnolence diurne excessive. Les données de la littérature comparant ces deux médicaments sont rares. Une méta-analyse visant à comparer les profils de sécurité/efficacité des agents psychostimulants dans le SAHOS a mis en évidence l'effet du solriamfétol et du pitolisant dans l'amélioration du score de l'échelle d'Epworth (56). Cependant, seul le solriamfétol a fait preuve d'une amélioration dans le test du maintien de l'éveil, ce qui suggère une efficacité supérieure pour ce médicament. Toutefois ces données sont à nuancer en raison du risque d'arrêt précoce qui semble augmenté pour le solriamfétol par rapport au placebo (RR = 2,04 IC95% 0,67 - 6,25). Les données sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Estimates	Epworth Sleepiness Scale†		Maintenance of Wakefulness Test‡		Serious Adverse Events		Adverse Events Leading to Discontinuation	
	MD (95% CI)	Certainty of the Evidence	SMD (95% CI)	Certainty of the Evidence	RR (95% CI)	Certainty of the Evidence	RR (95% CI)	Certainty of the Evidence
MCID		-2		0.20		2%		5%
Efficacy and safety versus placebo								
Solriamfetol	-3.85 (-5.24 to -2.50)	✓✓✓✓	0.9 (0.64 to 1.17)	✓✓✓✓	0.56 (0.11 to 2.8)§	✓✓	2.04 (0.67 to 6.25)§	✓✓
Armodafinil-modafinil	-2.25 (-2.85 to -1.64)	✓✓✓	0.41 (0.27 to 0.55)	✓✓✓✓	1.28 (0.44 to 3.7)§	✓✓	2.01 (1.14 to 3.51)	✓✓✓
Pitolisant-H3-autoreceptor blockers	-2.78 (-4.03 to -1.51)	✓✓✓	0.07 (-0.22 to 0.37)	✓✓	0.85 (0.15 to 4.89)§	✓✓	1.37 (0.56 to 3.33)§	✓✓
Efficacy and safety versus solriamfetol								
Pitolisant-H3-autoreceptor blockers	1.1 (-0.78 to 2.96)	✓✓✓	-0.83 (-1.23 to -0.44)	✓✓✓	1.5 (0.14 to 16.27)	✓	0.67 (0.16 to 2.78)	✓
Armodafinil-modafinil	1.61 (0.10 to 3.12)	✓✓✓	-0.49 (-0.79 to -0.19)	✓✓✓	2.25 (0.33 to 15.63)	✓	0.98 (0.28 to 3.41)	✓
Efficacy and safety versus armodafinil-modafinil								
Pitolisant-H3-autoreceptor blockers	-0.52 (-1.91 to 0.87)	✓✓✓	-0.34 (-0.64 to -0.04)	✓✓✓	0.66 (0.09 to 5)	✓	0.68 (0.26 to 1.75)	✓

✓ = very low certainty (very little confidence in the effect estimate; true effect is likely to be substantially different from the effect estimate); ✓✓ = low certainty (confidence in the effect estimate is limited; true effect may be substantially different from the effect estimate); ✓✓✓ = moderate certainty (moderately confident in effect estimate; the true effect is likely to be close to effect estimate, but there is a possibility that it is substantially different); ✓✓✓✓ = high certainty (very confident that true effect lies close to that of effect estimate); MCID = minimum clinically important difference; MD = mean difference, SMD = standardized mean difference, RR = relative risk.

*All included estimates are network estimates.

†The Epworth Sleepiness Scale ranges from 0 to 24. Higher scores indicate more sleepiness.

‡The Maintenance of Wakefulness Test measures the number of minutes a participant can stay away during a 20-, 30-, or 40-minute period. Results are presented as SMDs with higher values indicating better ability to stay awake.

§GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) rating = twice for imprecision.

||GRADE rating = once imprecision.

¶GRADE rating = thrice for imprecision.

Tableau 8 Résumé des principaux résultats de la méta-analyse conduite par Pitre et al. (Pitre et al., 2023) (56).

Aucune étude similaire n'a été retrouvée dans l'indication de la narcolepsie. À notre connaissance, aucune étude n'a cherché à comparer les profils d'effets indésirables de ces deux médicaments et explorer leur caractère dose-dépendant ou leurs facteurs de risque de survenue.

L'objectif de cette étude est donc de comparer les profils de sécurité du pitolisant et du solriamfétol dans le traitement du SAHOS et de la narcolepsie.

2) Matériel et méthodes

Sélection des effets indésirables d'intérêt

Nous avons prédéfini 13 groupes d'effets indésirables d'intérêt en utilisant les données provenant de la littérature, des essais cliniques, des analyses de sécurité de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'EMA.

Syndrome	MedDRA term
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal nonspecific inflammation and dysfunctional conditions (SMQ)
Headache, hearing and vestibular disorder	Hearing and vestibular disorders (SMQ) Headache (PT)
Anxiety, depression, suicide and self-injury	Depression and suicide/self-injury (SMQ) Anxiety (PT) Illness anxiety disorder (PT) Generalised anxiety disorder (PT) Anxiety disorder (PT) Irritability (PT)
Infections	Infection and infestations (SOC)
Psychosis and psychotic disorders	Psychosis and psychotic disorders (SMQ) Conversion disorder (PT)
Cardiovascular event	Haemorrhages (SMQ) Embolic and thrombotic events (SMQ) Cardiac arrhythmias (SMQ) Cardiac failure (SMQ) Cardiomyopathy (SMQ)

	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)
Hypertension	Hypertension (SMQ)
Insomnia	Insomnia (PT)
Weight gain	Weight increase (PT) Increased appetite (PT) Abnormal weight gain (PT)
Weight loss	Weight decrease (PT) Decreased appetite (PT) Abnormal loss of weight (PT)
Pulmonary hypertension	Pulmonary hypertension (SMQ)
Valvulopathy	Cardiac valve disorders (HLGT)
Drug abuse dependence and withdrawal	Drug abuse dependence and withdrawal (SMQ)
SMQ: Standardised MedDRA Queries. SOC: System Organ Classes, i.e. first MedDRA Hierarchy level.	

Tableau 9 Liste des effets indésirables d'intérêt

Sélection des essais

Nous avons passé en revue les bases de données MEDLINE et EMBASE depuis leur création jusqu'en mars 2024 pour identifier les essais contrôlés randomisés éligibles, c'est-à-dire d'une durée supérieure à 4 semaines, chez des patients adultes (âge ≥ 18 ans) atteints de SAHOS et/ou de narcolepsie, publiés en langue anglaise, portant sur le pitolisant ou le solriamfétol (JZP-110).

La recherche dans les bases de données a été effectuée comme suit :

#1 Sleep apnea, Obstructive (*sleep apnea, obstructive*"[MeSH Terms] OR obstructive sleep apnea) AND (*"Sleep Apnea Syndromes/Pitolisant"*[Mesh]) OR (*"Sleep Apnea Syndromes/Solriamfetol"*[Mesh])

#2 Narcolepsy (*"Narcolepsy/Pitolisant"*[Mesh]) OR (*"Narcolepsy/Solriamfetol"*[Mesh])

#3 Stimulants (*obstructive sleep apnea /Stimulants*"[Mesh]) AND (*"narcolepsy/stimulants"*[Mesh])

#4 Pharmacological treatments (*"Narcolepsy/ Pharmacological treatments"*[Mesh]) AND (*obstructive sleep apnea / Pharmacological treatments "*[Mesh]).

Pour garantir la qualité des résultats, la revue de la littérature a été réalisée en double et de manière indépendante. Les deux auteurs ont examiné dans un premier temps les titres et résumés des essais cliniques randomisés, puis les textes intégraux des essais cliniques randomisés considérés comme potentiellement éligibles lors de l'étape précédente. Toutes les références incluses dans les études sélectionnées et les revues systématiques ont été analysées, afin d'identifier toute autre étude éligible. Si nécessaire, les auteurs des études publiées ont été contactés pour obtenir des données manquantes ou des informations supplémentaires.

Extraction des données

Nous avons extrait en double aveugle tous les événements indésirables d'intérêt (Preferred terms du dictionnaire MeDRA) à partir des revues d'essais cliniques de la FDA. Si aucun résultat n'était disponible dans les revues de la FDA, les données étaient extraites de ClinicalTrial.gov. En cas d'absence de données dans ClinicalTrial.gov, les événements indésirables ont été extraits des articles publiés. Des données supplémentaires ont également été collectées, y compris la posologie du médicament, les caractéristiques démographiques des patients (âge médian, sexe, pathologie sous-jacente) et les caractéristiques de l'essai. Ces données sont présentées dans le tableau 10. En cas de discordances entre les sources, les données retenues pour l'étude ont été discutées entre les deux auteurs responsables de la collecte des données de la méta-analyse.

Contrôle des biais

Le risque de biais des essais inclus a été évalué en utilisant la liste PROTECT (présentée en Annexe), un outil spécialement conçu pour évaluer les biais dans les méta-analyses portant sur le profil de sécurité des médicaments (57).

Analyse statistique

Nous avons effectué une série de méta-analyses en utilisant le rapport de taux d'incidence ou les rapports de côtes de Peto (RC) avec des intervalles de confiance à 95 % (IC). Cette méthode de calcul des Odds Ratio est préférée en cas de faibles taux d'événements dans les études incluses. Pour les résultats continus, les différences moyennes ont été utilisées. Le pitolisant et le solriamfétole ont été comparés séparément à un placebo et les différences de risque d'événements indésirables ont été détectées par le biais d'analyses de sous-groupes. Une p-value <0,05 pour un test de différence de sous-groupe a été considéré comme significative. Nous avons évalué l'hétérogénéité des méta-analyses en utilisant τ et la statistique I^2 . Pour explorer

l'hétérogénéité, nous avons réalisé des méta-régressions et des analyses de sous-groupes. Nous avons ainsi pu quantifier l'influence du traitement, de l'indication et de la dose sur la survenue des effets indésirables d'intérêt.

3) Résultats

3.3 Caractéristiques des essais et des patients inclus dans la méta-analyse

Parmi les 6517 références identifiées, après élimination des doublons et examen des titres et résumés, 35 rapports étaient potentiellement éligibles (Figure 13). Après examen du texte intégral, 7 essais cliniques randomisés ont été inclus dans la méta-analyse. Deux essais cliniques non publiés relatifs à l'utilisation du pitolisant dans la narcolepsie ont également été inclus à partir des données de la revue clinique de la FDA (58).

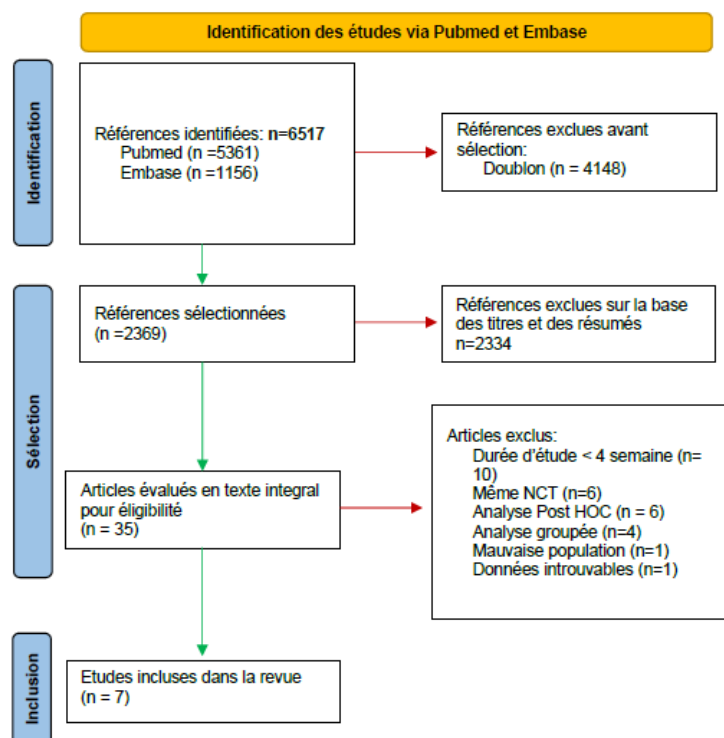


Figure 13 Sélection des essais sur la base de la revue de la littérature

Au total, ces 9 essais cliniques randomisés ont inclus 1627 patients, 642 narcoleptiques et 985 patients atteints de SAHOS. Les caractéristiques démographiques de ces patients sont détaillées dans le tableau 10. Les groupes placebo ont inclus 490 patients (101,71 personnes-années), les groupes pitolisant 561 patients (114,96 personnes-années) et les groupes solriamfétole 576 patients (132,92 personnes-années).

Caractéristiques de l'étude		Caractéristiques des patients traités par pitolisant ou solriamfétol				Caractéristique du traitement				Seuil de report des EI
Source	Type d'étude	Pathologie sous-jacente	Effectif	Age moyen (ans)	Proportion d'homme (%)	Principe actif	Posologie journalière	Suivi (semaine)	Comparateur	
Schweitzer P 2018 (NCT02348606) (59)	ERC	SAHOS	355	53,9	62,0	Solriamfetol	37,5 75 150 et 300 mg	12,0	Placebo	Tous les EI graves ainsi que ceux dépassant une fréquence de 2 %
Pepin JL 2021 (NCT01071876) (50)	ERC	SAHOS	183	53,8	81,4	Pitolisant	5 10 20 mg	12,0	Placebo	NA
Dauvilliers Y 2020 (NCT01072968) (49)	ERC	SAHOS	200	51,9	75,1	Pitolisant	5 10 20 mg	12,0	Placebo	NA
Thorpy M 2019 (NCT02348593) (60)	ERC	Narcolepsie	177	36,3	32,8	Solriamfetol	75 150 et 300 mg	12,0	Placebo	Tous les EI graves ainsi que ceux dépassant une fréquence de 2 %
Szakacs Z 2017 (NCT01800045) (61)	ERC	Narcolepsie	54	34	48,1	Pitolisant	5 10 20 40 mg	7,0	Placebo	Tous
Dauvilliers Y 2013 (NCT01067222) (62)	ERC	Narcolepsie	31	35,7	64,5	Pitolisant	5 10 20 40 mg	8,0	Placebo	Tous
Ruoff C 2016 (NCT01681121) (63)	ERC	Narcolepsie	44	41	31,8	Solriamfetol	150 300 mg	12,0	Placebo	Tous les EI graves ainsi que ceux dépassant une fréquence de 2 %
HARMONY I BIS (NCT01638403)	ERC	Narcolepsie	67	40,7	47,8	Pitolisant	5 10 20 mg	8,0	Placebo	Tous
HARMONY IV (NCT01789398)	ERC	Narcolepsie	26	UNK	UNK	Pitolisant	10 - 40 MG	8,0	Placebo	Tous les EI graves ainsi que ceux dépassant une fréquence de 2 %

EI = effet indésirable; ERC = Essai randomisé contrôlé

Tableau 10 Description des essais cliniques inclus dans la méta-analyse

3.4 Qualité des essais inclus dans la méta-analyse

Nous avons identifié un risque élevé de biais dans l'ensemble des articles inclus dans cette méta-analyse (Tableau 11), en particulier concernant les informations sur les effets indésirables. De nombreuses informations cruciales sont manquantes ou ne sont pas clairement définies dans tous les articles (voir Tableau 14 en Annexe).

En particulier, nous avons constaté l'absence de définitions claires du procédé utilisé pour déterminer l'imputabilité du traitement dans la survenue de l'effet indésirable et du degré de sévérité de l'effet indésirable. De plus, la fréquence des événements indésirables et leur délai de survenue ne sont pas spécifiés. Par ailleurs, les essais étant trop courts (<12 semaines), il est impossible de mettre en évidence d'éventuelles complications à long terme. Les méthodes statistiques de contrôle des facteurs de confusion ne sont pas clairement définies. À l'exception des études de Pepin *et al.* (2021) et Dauvilliers *et al.* (2020), des discordances existent dans le nombre d'événements indésirables rapportés entre l'article original, la base de données ClinicalTrial.gov et les revues cliniques de la FDA, ce qui introduit des biais supplémentaires.

Enfin, le financement par les laboratoires commercialisant ces médicaments pourrait également avoir biaisé les données.

Les études Harmony IV et Ibis ont été délibérément exclues de ce tableau en raison de l'absence de données claires sur leurs modalités de réalisation, ces études sont donc potentiellement également à haut risque de biais.

Study	Risk of bias domain								Overall
	A	B	C	D	E	F	G	H	
Ruoff C_2016	-	?	-	+	-	?	+	?	+
Pepin J_2021	-	-	-	+	-	?	?	?	+
Schweitzer P_2018	-	-	-	+	-	?	+	?	+
Szakacs Z_2017	-	-	-	+	-	?	+	?	+
Thorpy M_2019	-	-	-	+	-	?	+	?	+
Dauvilliers Y_2013	-	-	-	+	-	?	+	?	+
Dauvilliers Y_2020	-	-	-	+	-	?	?	?	+

- = Low risk of bias; + = high risk of bias; ? = risk of bias unclear

A. STUDY DESIGN AND OBJECTIVES

B. BIAS IN SELECTION OF SUBJECTS AND CONSTITUTION OF STUDY GROUPS

C. BIAS DUE TO WITHDRAWALS OR LOSS OF FOLLOW-UP (ATTRITION)

D. INFORMATION BIAS REGARDING THE DRUG SAFETY OUTCOME

E. OTHER INFORMATION BIAS

F. STATISTICAL METHODS TO CONTROL CONFOUNDING

G. STATISTICAL METHODS EXCLUDING METHODS TO CONTROL CONFOUNDING

H. CONFLICT OF INTEREST

Tableau 11 Évaluation du risque de biais des essais inclus

3.5 Analyse des résultats de la méta-analyse

Aucune différence statistiquement significative dans la survenue des effets indésirables d'intérêt n'a été observée entre les groupes traités par solriamfétol et ceux traités par pitolisant (Tableau 12).

Effet indésirable étudié	Test d'analyse des différences en sous-groupe (p. value)	Test d'hétérogénéité	
		I ² (%)	X ² (p.value)
Discontinuation	0,09	7	0,37
Serious adverse event	0,42	0	0,87
Gastrointestinal disorders	0,48	0	0,59
Headache, hearing and vestibular disorder	0,08	15	0,31
Anxiety, depression, suicide and self-injury	0,10	0	0,56
Infections	0,39	0	0,91
Psychosis and psychotic disorders	0,71	0	0,79
Cardiovascular event	0,85	0	0,46
Hypertension	0,74	0	0,55
Insomnia	0,60	0	0,90
Weight gain	0,80	0	0,80
Weight loss	0,38	0	0,92
PAD difference	0,12	56	0,08
PAS difference	0,76	2	0,38
HR difference	0,16	0	0,46

Tableau 12 Présentation des résultats des tests d'analyse des différences en sous-groupe et des tests d'hétérogénéité

(HR) fréquence cardiaque et (PAD/S) pressions artérielles diastoliques et systoliques

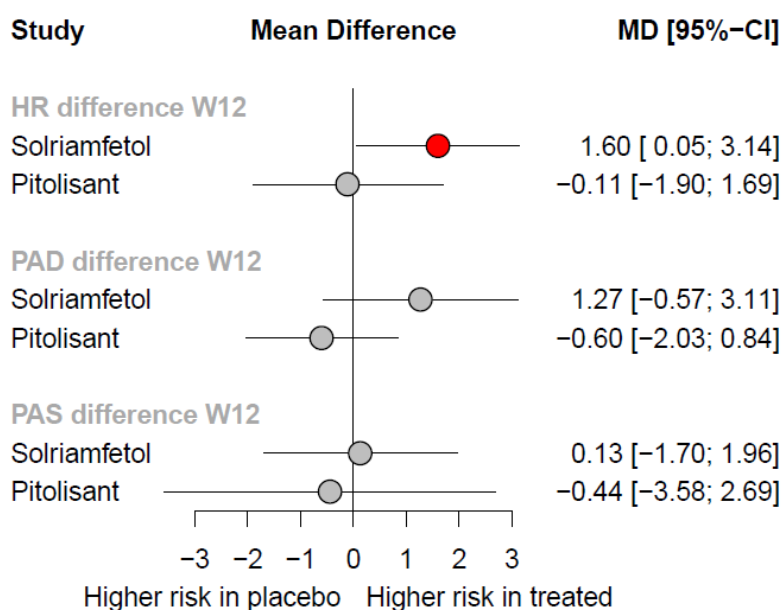


Figure 14 Comparaison des différences moyennes de fréquence cardiaque (HR) et des pressions artérielles diastoliques et systoliques (PAD/S) entre le solriamfétol et le pitolisant après 12 semaines de traitement.
MD = Mean Difference ; CI = Confidence Interval

Les principaux résultats de la méta-analyse sont présentés dans les figures 14 et 15. Le solriamfétol est significativement associé à plusieurs effets indésirables d'intérêt par rapport au groupe placebo. Il existe une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque sans augmentation de la pression artérielle après 12 semaines de traitement par solriamfétol (Figure 14). On note également un risque significatif de survenue d'évènements cardiovasculaires, dépressifs, de troubles gastro-intestinaux, de maux de tête, d'insomnie et de perte de poids (Figure 15). Le solriamfétol semble être associé à une augmentation du risque d'arrêt précoce du traitement (IRR = 2,24 [0,98 ; 5,14]) par rapport au groupe placebo. Ce risque semble également augmenté par rapport aux patients sous pitolisant (p. value test différence en sous-groupe = 0,09) (Tableau 12). Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs, le solriamfétol semble également augmenter les risques de céphalées et de dépression par rapport au pitolisant (p. value proche < 0,10) (Tableau 12).

Pour le pitolisant, aucune différence statistiquement significative pour les effets indésirables d'intérêt n'a été mise en évidence par rapport au groupe placebo (Figure 15). De même, le pitolisant semble être dépourvu d'effets sur la tension et la fréquence cardiaque (Figure 14). Plusieurs tendances sont toutefois à noter avec une augmentation possible du risque d'évènements gastro-intestinaux, d'évènements cardiovasculaires, d'insomnie et d'évènements indésirables graves.

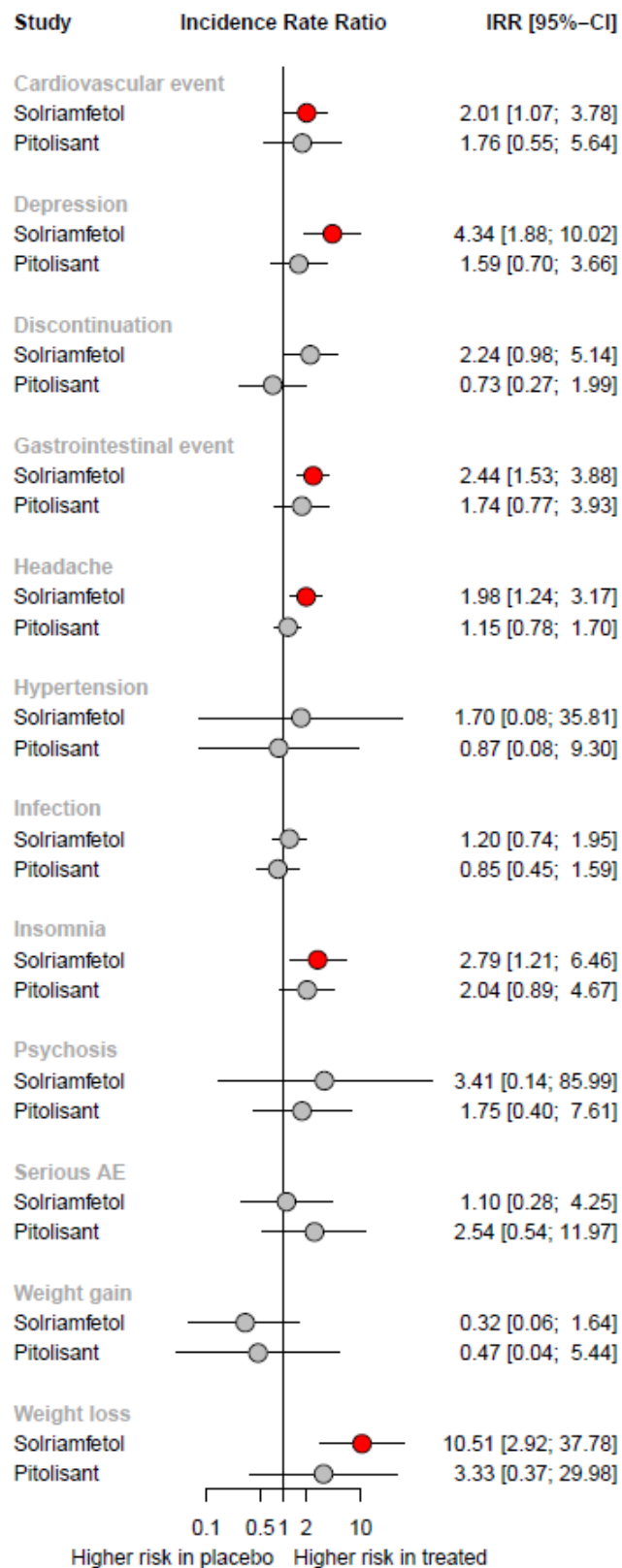


Figure 15 Comparaison des ratios d'incidence des événements indésirables pour le solriamfétol et le pitolisant
 IRR = Incidence Rate Ratio ; CI : Confidence Interval

Bien que le résultat ne soit pas statistiquement significatif, une augmentation du risque de dépression semble possible pour les patients traités par pitolisant avec un IRR = 1,59 [0,7 ; 3,66] (Figure 15). Ce risque a également été évalué pour le pitolisant à l'aide du questionnaire (disponible en Annexe) « Beck Depression Inventory » (BDI) (64). Néanmoins, les résultats présentés dans la figure 16 ne montrent pas d'impact statistiquement significatif du traitement par pitolisant sur les symptômes dépressifs évalué par le BDI score.

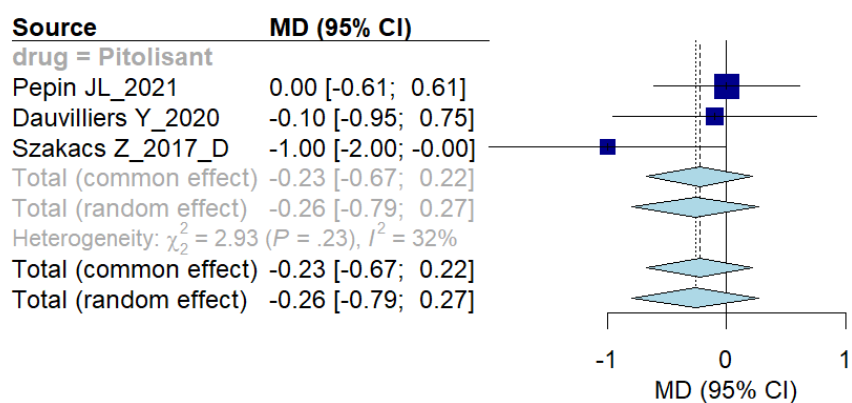


Figure 16 Comparaison des scores moyens du BDI entre le début et la fin du traitement par pitolisant
MD = Mean Difference ; CI = Confidence Interval

La méta-régression présentée dans le tableau 13 a permis d'évaluer l'influence du médicament, de l'indication et de la dose sur l'apparition des effets indésirables d'intérêt. Il n'a pas été retrouvé d'influence statistiquement significative de l'indication ou du traitement sur la survenue des effets indésirables. On peut toutefois observer, que l'ensemble des coefficients de corrélations sont négatifs dans l'indication SAHOS, suggérant un potentiel risque de survenue plus importante d'effets indésirables dans l'indication narcolepsie. La majorité des coefficients de corrélations sont positifs pour le solriamfétol, laissant présager un potentiel risque supérieur d'effets indésirables chez les patients traités par solriamfétol par rapport au pitolisant. Enfin, la méta-régression met en évidence un effet dose-dépendant dans la survenue de maux de tête (p value = 0,034 et coefficient de corrélation = 0,003). De même, il existerait un potentiel effet dose-dépendant dans le risque de dépression avec une p value proche de 0,05. Ces effets dose-dépendants n'ont pas été retrouvés pour les autres effets indésirables.

Effet indésirable étudié	Variable explicative	Effet du solriamfétol vs. pitolisant dans la survenue de l'effet indésirable ajusté sur la pathologie	Effet du SAHOS vs. narcolepsie dans la survenue de l'effet indésirable ajusté sur le médicament	Effet de la dose indépendamment du médicament utilisé
Adverse event leading to discontinuation	p. value	0,095	0,650	0,110
	coefficient de corrélation	1,111 IC95% (-0,192 ; 2,414)	-0,308 IC95% (-1,64 ; 1,02)	0,005 IC95% (-0,001 ; 0,104)
Serious adverse event	p. value	0,618	0,384	0,530
	coefficient de corrélation	-0,509 IC95% (-2,507 ; 1,489)	-0,889 IC95% (-2,890 ; 1,112)	-0,003 IC95% (-0,014 ; 0,007)
Gastrointestinal disorders	p. value	0,354	0,129	0,412
	coefficient de corrélation	0,420 IC95% (-0,468 ; 1,310)	-0,617 IC95% (-1,413 ; 0,180)	0,001 IC95% (-0,002 ; 0,005)
Headache	p. value	0,072	0,177	0,034
	coefficient de corrélation	0,560 IC95% (-0,051 ; 1,172)	-0,415 IC95% (-1,017 ; 0,188)	0,003 IC95% (0,0002 ; 0,006)
Depression	p. value	0,059	0,313	0,089
	coefficient de corrélation	1,603 IC95% (-0,058 ; 3,263)	-0,911 IC95% (-2,680 ; 0,858)	0,004 IC95% (-0,001 ; 0,008)
Infections	p. value	0,351	0,702	0,564
	coefficient de corrélation	0,443 IC95% (-0,487 ; 1,372)	-0,188 IC95% (-1,150 ; 0,774)	0,001 IC95% (-0,002 ; 0,004)
Psychosis	p. value	0,707	*1	0,305
	coefficient de corrélation	0,674 IC95% (-2,834 ; 4,187)		-0,051 IC95% (-0,149 ; 0,046)
Cardiovascular event	p. value	0,866	0,500	0,308
	coefficient de corrélation	0,130 IC95% (-1,385 ; 1,646)	-0,518 IC95% (-2,025 ; 0,989)	-0,003 IC95% (-0,007 ; 0,002)

Hypertension	p. value	0,743	*1	0,839
	coefficient de corrélation	0,646 IC95% (-3,219 ; 4,511)		-0,001 IC95% (-0,0150 ; 0,012)
Insomnia	p. value	0,685	0,849	0,142
	coefficient de corrélation	0,240 IC95% (-0,920 ; 1,399)	-0,112 IC95% (-1,271 ; 1,047)	0,005 IC95% (-0,002 ; 0,119)
Weight gain	p. value	*2	*1	0,334
	coefficient de corrélation			-0,005 IC95% (-0,015 ; 0,005)
Weight loss	p. value	0,423	0,958	0,314
	coefficient de corrélation	1,114 IC95% (-1,610 ; 3,840)	-0,070 IC95% (-2,655 ; 2,515)	0,004 IC95% (-0,003 ; 0,010)

Tableau 13 Estimation de l'impact du médicament, de la pathologie et de la dose sur la survenue d'évènements indésirables
 *1 données retrouvées pour un seul médicament *2 données retrouvées pour une seule pathologie IC95% : Intervalle de confiance à 95%

4) Discussion

Les principaux résultats de notre méta-analyse montrent une augmentation significative du risque de survenue d'effets indésirables chez les patients traités par solriamfétol par rapport aux patients des groupes placebos, en particulier d'évènements cardiovasculaires, dépressifs, de troubles gastro-intestinaux, de maux de tête, d'insomnie et de perte de poids. Cette augmentation n'a pas pu être mise en évidence pour le pitolisant. Ces résultats sont cohérents avec les recommandations actuelles de la société française de pneumologie et les recommandations inscrites au PNDS dans l'indication de la narcolepsie, qui privilégie l'utilisation du pitolisant chez les patients à risques psychiatrique ou cardiovasculaire. De plus, les risques de survenue d'insomnie et de perte de poids sont en accord avec le profil pharmacologique amphétaminique du solriamfétol (65). La surveillance de l'apparition d'un potentiel mésusage du solriamfétol dans un objectif de perte de poids semble donc nécessaire.

Bien que le profil d'effets indésirables du pitolisant semble ici plus favorable, son utilisation n'est pas dénuée de risques. En effet, il existe un risque majoré d'interactions médicamenteuses. Le pitolisant est un inducteur de nombreux cytochromes, dont le CYP3A4 et également un inducteur de la P-gP (41). Son utilisation doit donc être envisagée avec prudence en association avec une contraception orale ou des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Les résultats de la méta-régression suggèrent un risque augmenté d'effets indésirables chez les patients narcoleptiques. Ce risque pourrait être lié à l'utilisation de doses plus élevées dans cette indication. Ce résultat semble cohérent avec l'effet dose-dépendant de ces médicaments, mis en évidence dans la survenue de céphalées.

A notre connaissance, il s'agit de la première méta-analyse comparant les profils d'effets indésirables du pitolisant et du solriamfétol. Sa réalisation a été confrontée à plusieurs difficultés dans la récolte des données. Par exemple, certains effets indésirables n'étaient disponibles que dans l'article original, ClinicaTrials.gov ou les revues cliniques de la FDA sur le solriamfétol et le pitolisant (58,66). De plus, le croisement des données a mis en évidence des discordances en termes de nombre d'effets indésirables rapportés d'une source à l'autre. Par exemple dans l'étude de Szakacs *et al.* (2017), les données de la FDA ont révélé un cas supplémentaire de céphalées par rapport aux informations relevées dans l'article original. Ce croisement des données a néanmoins permis l'inclusion de deux études supplémentaires :

Harmony IV et I bis, jamais publiées. L'ensemble de ces éléments amènent à s'interroger sur l'accessibilité des données issues des essais cliniques.

Le principal point faible de cette méta-analyse est le faible nombre d'études incluses, seulement 9 avec 1627 patients au total. Cette faible puissance pourrait en partie expliquer l'absence de résultats statistiquement significatifs pour le pitolisant. L'absence de certaines données sur des effets indésirables recherchés est un autre point faible. Ainsi, les effets indésirables suivants n'ont pas pu être discutés : hypertension artérielle pulmonaire, valvulopathies, dépendance et syndrome de sevrage. Enfin, cette méta-analyse est limitée par l'absence d'études contrôlées randomisées au long cours, les études incluses ne dépassant pas les 12 semaines. Ce travail ne permet donc pas de tirer des conclusions sur le risque d'événements indésirables à long terme. Il existe toutefois quelques données issues d'essais cliniques non contrôlés, en ouvert, sur l'apparition d'effets indésirables à distance de l'introduction des traitements. Pour le pitolisant, 512 patients atteints de SAHOS initialement inclus dans les études de Pépin *et al.* (2020) et Dauvilliers (2021) ont eu la possibilité de participer à une étude de suivi d'efficacité et de sécurité sur une période d'un an (67). Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet du pitolisant sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le poids et l'IMC. En revanche, un potentiel allongement du QT avait été retrouvé au bout d'un an de traitement par pitolisant pour les patients issus de l'étude de Pépin *et al.* (2020), c'est-à-dire traités par PPC. Une étude similaire avait été réalisée chez 102 patients narcoleptiques (68). Cette dernière incluait des patients naïfs de pitolisant, des patients issus du programme d'autorisation d'accès compassionnel, des patients issus de précédents essais cliniques avec notamment l'étude de Dauvilliers *et al.* (2013) et l'étude Harmony I bis. Les résultats de cette étude n'ont décrit aucun changement sur le plan cardiovasculaire après un an de traitement (pression artérielle, fréquence cardiaque, et ECG). En revanche, des cas de prises de poids ont été décrits chez 7,8 % des patients et des cas de symptômes dépressifs et anxieux ont été rapportés chez 4,9 % et 6,9 % des patients respectivement. Pour le solriamfétol, une étude au long cours a été proposée aux patients atteints de SAHOS et de narcolepsie ayant participé aux études de phase 2 et 3, mais aussi à des patients nouvellement recrutés (69). Soixante-quinze pourcents des patients ont expérimenté un effet indésirable (n = 482), avec parmi les effets indésirables d'intérêt, la survenue d'anxiété (7,2 %) et de perte d'appétit (5 %). Environ 10 % des patients ont subi un effet indésirable conduisant à l'arrêt précoce du traitement, principalement une anxiété, des céphalées, une insomnie, une irritabilité et une dépression. Sur le plan cardiovasculaire, une augmentation des pressions

artérielles systoliques et diastoliques et de la fréquence cardiaque a été mise en évidence pour les nouveaux patients traités par solriamfétole.

Notre méta-analyse sera complétée par deux autres études, une analyse en symétrie de séquences à partir des données du système national des données de santé et une analyse de disproportionnalité à partir de la base mondiale de pharmacovigilance.

THÈSE SOUTENUE PAR : M. Rémi TOTH

TITRE :

COMPARAISON DU PROFIL DE SÉCURITÉ DU PITOLISANT ET DU SOLRIAMFÉTOL : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE

CONCLUSION :

La somnolence excessive diurne est un symptôme pouvant survenir chez les patients narcoleptiques et/ou atteints de syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil. Cette somnolence diurne excessive présente un impact majeur sur la vie quotidienne des patients : augmentation du risque d'accident, stress, irritabilité... Le pitolisant et le solriamfétol sont les traitements médicamenteux de première intention pour la prise en charge de la somnolence diurne excessive. Ces traitements pourraient se distinguer en termes de profil de sécurité.

Une méta-analyse a donc été réalisée afin de comparer leurs profils d'effets indésirables. Nous avons défini 13 catégories d'effets indésirables d'intérêt, puis nous avons réalisé une revue de la littérature et extrait les données des principaux essais cliniques réalisés pour le pitolisant et le solriamfétol. Pour comparer le risque de survenue d'événements indésirables, nous avons effectué des méta-analyses en utilisant le rapport de taux d'incidence ou les rapports de cotes de Peto (RC) avec des intervalles de confiance à 95 % (IC) en cas de faibles taux d'événements dans les études incluses. Le pitolisant et le solriamfétol ont été comparés séparément à un placebo et les différences de risque d'événements indésirables ont été détectées par le biais d'analyses de sous-groupes. Une méta-régression a été réalisée pour évaluer l'influence de l'indication, du médicament et de la dose dans la survenue des effets indésirables.

Les principaux résultats suggèrent un profil d'effets indésirables moins favorable pour le solriamfétol, principalement en raison d'événements cardiovasculaires, d'effets anorexigènes et de troubles anxiodépressifs, dont le risque de survenue est significativement plus élevé par rapport au placebo. Aucun signal statistiquement significatif n'a été mis en évidence pour le pitolisant, résultat à nuancer néanmoins, compte tenu de la faible puissance de notre méta-analyse : 9 essais cliniques randomisés contrôlés ayant inclus 1627 patients. Enfin, il a été observé un effet dose-dépendant de ces traitements dans la survenue de céphalées, et possiblement dans la survenue de dépression. L'analyse en symétrie de séquences des données issues du système national des données de santé et l'analyse de disproportionnalité des données issues de la base mondiale de pharmacovigilance permettront de compléter les résultats de cette méta-analyse et de préciser le profil de sécurité de ces traitements.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 24/09/24

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**

LES DIRECTEURS DE THÈSE

Pr Michel SÈVE

Dr Bruno REVOL

Dr Charles KHOURI

Pour la Présidente
et par délégation
La Doyon de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Hypersomnies et narcolepsie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hypersomnies-et-narcolepsie/>
2. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Narcolepsie - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-sommeil-et-de-la-vigilance/narcolepsie>
3. Mohammadi S, Moosaie F, Saghadzadeh A, Mahmoudi M, Rezaei N. Metabolic profile in patients with narcolepsy: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* mai 2021;81:268-84.
4. Barateau L, Lopez R, Chenini S, Pesenti C, Rassin AL, Jaussent I, et al. Depression and suicidal thoughts in untreated and treated narcolepsy: Systematic analysis. *Neurology.* 17 nov 2020;95(20):e2755-68.
5. Fregolente LG, Wenz E, Wulf MA, Warncke JD, Van Der Meer J, Schmidt M, et al. Narcolepsie: une maladie -hypothalamique chronique. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 15 mars 2023 [cité 4 juin 2024]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2023.09274>
6. John J, Thannickal TC, McGregor R, Ramanathan L, Ohtsu H, Nishino S, et al. Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol.* déc 2013;74(6):786-93.
7. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* déc 1991;14(6):540-5.
8. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Narcolepsie de type 1 et 2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3293050/fr/narcolepsie-de-type-1-et-2
9. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* nov 2014;146(5):1387-94.
10. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res.* 2021;30(6):e13387.

11. Inserm [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Syndrome d'apnées du sommeil · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>
12. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 25 juin 2015;1(1):1-21.
13. Bailly S, Destors M, Grillet Y, Richard P, Stach B, Vivodtzev I, et al. Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. Paul F, éditeur. *PLOS ONE*. 17 juin 2016;11(6):e0157318.
14. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, Dimitrokalli P, Vagiakis E, Roussos C, et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 1 sept 2009;34(3):687-93.
15. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. déc 2015;19(4):1387-93.
16. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep*. avr 2005;28(4):472-7.
17. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Greenberg H, et al. Relationship Between Hours of CPAP Use and Achieving Normal Levels of Sleepiness and Daily Functioning. *Sleep*. juin 2007;30(6):711-9.
18. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. déc 2012;9(12):679-88.
19. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 20 juill 2021 [cité 14 sept 2024];144(3). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000988>
20. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1 août 1999;22(5):667-89.
21. Webmaster S. Société de Pneumologie de Langue Française. 2010 [cité 6 juill 2024]. Recommandations pour la pratique clinique (RPC) du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil SAHOS de l'adulte (Document de travail- SPLF-SFRMS). Disponible sur: <https://splf.fr/sahos/>

22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 juill 2024]. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1761818/fr/evaluation-clinique-et-economique-des-dispositifs-medicaux-et-prestations-associees-pour-prise-en-charge-du-syndrome-d-apnees-hypopnees-obstructives-du-sommeil-sahos
23. Pépin JL, Lévy P, Tamisier R. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil : diagnostic et modalités de traitement. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 mars 2008;2(2):92-9.
24. Stradling JR, Smith D, Crosby J. Post-CPAP sleepiness – a specific syndrome? *J Sleep Res*. déc 2007;16(4):436-8.
25. Antczak J, Popp R, Hajak G, Zulle 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 Off J Pol Physiol Soc*. nov 2007;58 Suppl 5(Pt 1):25-35.
26. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Lévy P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J*. mai 2009;33(5):1062-7.
27. Koutsourelakis I, Perraki E, Bonakis A, Vagiakis E, Roussos C, Zakyntinos S. Determinants of subjective sleepiness in suspected obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. déc 2008;17(4):437-43.
28. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The Effect of CPAP in Normalizing Daytime Sleepiness, Quality of Life, and Neurocognitive Function in Patients with Moderate to Severe OSA. *Sleep*. janv 2011;34(1):111-9.
29. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res*. août 2013;22(4):389-97.
30. 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;2013:1-10.

31. Verbruggen AER, Dieltjens M, Wouters K, De Volder I, Van De Heyning PH, Braem MJ, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness during effective oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* févr 2014;15(2):269-72.
32. 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.* août 2016;24:24-31.
33. Budhiraja R, Kushida CA, Nichols DA, Walsh JK, Simon RD, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J.* nov 2017;50(5):1700348.
34. Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, Martin KR, Karaman MM, Cai K, et al. Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness. *J Magn Reson Imaging.* mai 2017;45(5):1371-8.
35. 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.* déc 2018;22(4):1153-60.
36. Zhang J, Weaver TE, Zhong Z, Nisi RA, Martin KR, Steffen AD, 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.* janv 2019;53:51-9.
37. Bonsignore MR, Pepin JL, Cibella F, Barbera CD, Marrone O, Verbraecken J, 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.
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 févr 2024]. OZAWADE (pitolisant). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315446/fr/ozawade-pitolisant
39. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 févr 2024]. SUNOSI (solriamfetol). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3193178/fr/sunosi-solriamfetol
40. VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Narcolepsie : WAKIX comprimé pelliculé (pitolisant) désormais disponible en ville. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23223-narcolepsie-wakix-comprime-pellicule-pitolisant-desormais-disponible-en-ville.html>

41. VIDAL [Internet]. [cité 15 juin 2024]. WAKIX 18 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/wakix-18-mg-cp-pellic-168624.html>
42. VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Somnolence diurne associée à un SAHOS : mise à disposition d'OZAWADE comprimé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29568-somnolence-diurne-associee-a-un-sahos-mise-a-disposition-d-ozawade-comprime.html>
43. VIDAL [Internet]. [cité 15 juin 2024]. OZAWADE 18 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ozawade-18-mg-cp-pellic-229359.html>
44. Krief S, Berrebi-Bertrand I, Nagmar I, Giret M, Belliard S, Perrin D, et al. Pitolisant, a wake-promoting agent devoid of psychostimulant properties: Preclinical comparison with amphetamine, modafinil, and solriamfetol. *Pharmacol Res Perspect*. oct 2021;9(5):e00855.
45. Liu J, Yang X, Li G, Liu P. Pharmacological interventions for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Front Med*. 1 mars 2024;11:1359461.
46. Wakix | European Medicines Agency [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wakix>
47. Ozawade | European Medicines Agency [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozawade>
48. Barateau L, Baillieul S, Andrejak C, Bequignon É, Boutouyrie P, Dauvilliers Y, et al. Recommandations pour le bilan et la prise en charge de la somnolence résiduelle dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil. *Médecine Sommeil*. sept 2023;20(3):147-98.
49. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saaresranta T, Georgiev O, 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*. 1 mai 2020;201(9):1135-45.
50. Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, Attali V, Verbraecken J, Buyse B, et al. Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP. *Chest*. avr 2021;159(4):1598-609.
51. VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2024]. SUNOSI : nouveau médicament dans la narcolepsie et le SAHOS. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26840-sunosi-nouveau-medicament-dans-la-narcolepsie-et-le-sahos.html>

52. VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2024]. SUNOSI 75 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/sunosi-75-mg-cp-pellic-209440.html>
53. Baladi MG, Forster MJ, Gatch MB, Mailman RB, Hyman DL, Carter LP, et al. Characterization of the Neurochemical and Behavioral Effects of Solriamfetol (JZP-110), a Selective Dopamine and Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* août 2018;366(2):367-76.
54. Javaheri S, Javaheri S. Update on Persistent Excessive Daytime Sleepiness in OSA. *Chest.* 1 août 2020;158(2):776-86.
55. Sunosi | European Medicines Agency [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sunosi>
56. Pitre T, Mah J, Roberts S, Desai K, Gu Y, Ryan C, et al. Comparative Efficacy and Safety of Wakefulness-Promoting Agents for Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Obstructive Sleep Apnea : A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* mai 2023;176(5):676-84.
57. Faillie JL, Ferrer P, Gouverneur A, Driot D, Berkemeyer S, Vidal X, et al. A new risk of bias checklist applicable to randomized trials, observational studies, and systematic reviews was developed and validated to be used for systematic reviews focusing on drug adverse events. *J Clin Epidemiol.* juin 2017;86:168-75.
58. Solages M. Clinical Review of Pitolisant (Wakix). United States: Division of Psychiatry Products/Office of Drug Evaluation I, Bioprojet Pharma/HARMONY Biosciences; 2019. Report No.: 211150.
59. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2019;199(11):1421-31.
60. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, Emsellem H, Plazzi G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol.* mars 2019;85(3):359-70.
61. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverennova I, Krylov S, Jankovic S, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* mars 2017;16(3):200-7.

62. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* nov 2013;12(11):1068-75.
63. Ruoff C, Swick TJ, Doekel R, Emsellem HA, Feldman NT, Rosenberg R, et al. Effect of Oral JZP-110 (ADX-N05) on Wakefulness and Sleepiness in Adults with Narcolepsy: A Phase 2b Study. *Sleep.* 1 juill 2016;39(7):1379-87.
64. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1961;4:561-71.
65. Bas les masques ! [Internet]. [cité 13 juill 2024]. Disponible sur: <https://prescrire.org/fr/3/31/60968/0/NewsDetails.aspx>
66. MILLIS DH. Clinical Review of Solriamfetol (SUNOSI). United States: Division of Psychiatry Products, Jazz Pharmaceuticals; 2019. Report No.: 211230.
67. Pépin JL, Attali V, Caussé C, Verbraecken J, Hedner J, Lecomte I, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pitolisant for Residual Sleepiness Due to OSA. *CHEST.* mars 2024;165(3):692-703.
68. Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, Leu-Semenescu S, Lecomte I, Scart-Gres C, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *Sleep.* 21 oct 2019;42(11):zsz174.
69. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schaefer N, 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.* 13 févr 2020;43(2):zsz220.

ANNEXES

Nom : Prénom :

Date :

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	0 1 2 3
En train de regarder la télévision	0 1 2 3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0 1 2 3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0 1 2 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 1 2 3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0 1 2 3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0 1 2 3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0 1 2 3

TOTAL :

Figure 17 Échelle de somnolence d'Epworth (Johns et al., 1991) (7)

RISK OF BIAS ASSESSMENT CHECKLIST FOR STUDIES INCLUDED IN SYSTEMATIC REVIEWS OF DRUG ADVERSE EVENTS

I. Introduction

Terminology

This checklist is an instrument for rating the risk of bias of studies included in systematic reviews of drug adverse events. We use the term “risk of bias” as a synonymous of internal validity *i.e.* “the extent to which the design and conduct of a study are likely to have prevented bias”.¹ Bias is defined as “a systematic error or deviation from the truth, in results or inferences.”² As it is recommended by the *Agency for Healthcare Research and Quality*,³ this instrument does neither take precision/statistical power nor applicability/generalizability/external validity of the results into consideration for the risk of bias assessment of studies.

In this instrument, we use the term “drug adverse event” or “drug safety outcome” as generic terms to define undesirable outcomes that occur during or after the use of a drug whether the causal relationship with the drug has been established or not.

This instrument is aimed to assess the risk of bias of different types of study: randomized controlled trial (RCT), cohort and case-control studies, and systematic reviews. We include systematic reviews as they can be part of the studies used to perform a new systematic review or update an existing one. The type of the study concerned by each question is specified in each question of the checklist.

- “All studies” refers to all the study types: RCT, cohort and case-control studies, and systematic reviews.
- “RCT” refers to all the possible designs of randomized controlled trial.
- “Systematic reviews +/- meta-analyses” only refers to systematic review with or without meta-analyses
- “Secondary database studies” only refers to observational studies (cohort and case-control studies) using administrative and clinical databases containing secondary data.
- “Cohort” and “case control” studies refer to all the cohort and case control designs whether they are classical (“population”) studies or studies using a secondary database.
- Note that a nested case-control performed in a medico-administrative database will be concerned by the item for case-control studies, cohort and secondary database studies.
- N/A stands for “not applicable”.

¹ Cochrane Collaboration Glossary Version 4.2.5. 2005. Available at: www.cochrane.org/sites/default/files/uploads/glossary.pdf; <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/>

² Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. In: Higgins JPT, Green S, eds. The Cochrane Collaboration; 2011.

³ Viswanathan M, Ansari MT, Berkman ND, Chang S, Hartling L, McPheeters LM, Santaguida PL, Shamlivan T, Singh K, Tsertsvadze A, Treadwell JR. Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Agency for Healthcare Research and Quality Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. March 2012. AHRQ Publication No. 12-EHC047-EF. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/

Instructions

This checklist is composed of a structured list of questions. Depending on the question, answers can include “Not applicable”, “Yes”, “Unclear” or “No”.

Each question indicates which type of studies is concerned. The number of questions depends on the study type: 32 for RCTs, 32 for cohort studies, 24 for case-control studies, 25 for nested case-control studies, and 10 for systematic reviews.

The questions are structured in 8 risk-of-bias domains (noted from A to H). For each domain, a summary risk of bias assessment is asked after the questions related to the domain. At the end of the checklist, a final summary risk of bias assessment is asked for the whole study (see table below for the definitions of the risk of bias categories).

Summary assessment outcomes across domains and across the study (according to the Cochrane risk of bias tool).

Risk of bias	Within a domain	Within the study
Low risk of bias	Plausible bias unlikely to seriously alter the results	Low risk of bias for all key domains
Unclear risk of bias	Plausible bias that raises some doubts about the results or when information on which to base risk of bias judgments is missing or poorly reported.	Unclear risk of bias for one or more key domain
High risk of bias	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results	High risk of bias for one or more key domains

II. RISK OF BIAS ASSESSMENT CHECKLIST FOR STUDIES INCLUDED IN SYSTEMATIC REVIEWS OF DRUG ADVERSE EVENTS

A. STUDY DESIGN AND OBJECTIVES		
A1. <u>All studies</u>: Are study objectives clearly specified and appropriate?		
<input type="checkbox"/> Yes Study objectives clearly specified and appropriate.	<input type="checkbox"/> No Study objectives not clearly specified or not appropriate.	
A2. <u>All studies</u>: Is study design clearly specified and appropriate?		
<input type="checkbox"/> Yes Study design clearly specified and appropriate.	<input type="checkbox"/> No Study design not clearly specified or not appropriate.	
A3. <u>RCT</u>: Is the study design free of run-in/lead-in period before inclusion/randomization of participants?		
<input type="checkbox"/> Yes No run-in/lead-in period	<input type="checkbox"/> Unclear Not clear information	<input type="checkbox"/> No Presence of a run-in/lead-in period
A4. <u>RCT (cross-over designs)</u>: Is the study designed to adequately address carry-over effect?		
<input type="checkbox"/> N/A Carry-over effect absent or adequately addressed (randomized order and sufficiently long wash-out period).	<input type="checkbox"/> Unclear Not clear information	<input type="checkbox"/> No Carry-over effect not adequately addressed or susceptible to bias the results.
RISK OF BIAS ASSESSMENT FOR STUDY DESIGN AND OBJECTIVES		
<input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> High		
Comments:		

B. BIAS IN SELECTION OF SUBJECTS AND CONSTITUTION OF STUDY GROUPS		
B1. <u>RCT</u>: Was the method used to generate the allocation sequence adequate as to produce comparable groups?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
Allocation methods are adequate to produce comparable groups.	Allocation methods are not clearly reported.	Allocation methods are not adequate (e.g. assignment to treatment by birth date, week day, etc.), groups are not comparable.
B2. <u>RCT</u>: Was the method used to conceal the allocation sequence adequate as to produce comparable groups?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
Concealment is adequate.	Concealment methods are not clearly reported and groups may not be comparable.	Concealment methods are not adequate, groups are not comparable.
B3. <u>RCT, Cohort and case-control studies</u>: Are all the subjects recruited from the same source population?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
All the subjects recruited from the same source population.	Unclear if all the subjects recruited from the same source population.	Not all the subjects are recruited from the same source population
B4. <u>RCT, Cohort and case-control studies</u>: Were inclusion and exclusion criteria implemented uniformly across study groups?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
Selection criteria uniformly implemented.	Unclear if selection criteria are uniformly implemented.	Selection criteria not uniformly implemented.
B5. <u>Case-control studies</u>: Is the origin of controls clearly specified?		
<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No
Origin of controls clearly specified.		Origin of controls not clearly specified.
B6. <u>Secondary databases studies</u>: Are the characteristics of the database clearly described?		
<input type="checkbox"/> Yes		<input type="checkbox"/> No
The authors describe the database or explain (or give a reference to explain) why the database was initially created		Information about the database is missing or not clear.
B7. <u>Cohort studies</u>: Are exposed subjects new users of the drug?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
A new-user design is used and the risk of prevalent users is low	It is not clear whether exposed subjects are new users or prevalent users	A new-user design is not used or the risk of prevalent users is substantial

<p>B8. <u>RCT, cohort studies</u>: Are baseline characteristics and prognostic factors comparable between different groups?</p>		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
<p>RCT: Groups are comparable at baseline.</p> <p>Cohort studies: Groups are comparable at baseline or matched for the main prognostic factors</p>	<p>No description of baseline characteristics or only significance tests.</p>	<p>The groups are unbalanced at baseline.</p>
<p>B9. <u>Systematic review +/- meta-analyses</u>: Was a comprehensive literature search conducted and were studies adequately selected?</p>		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
<p>Comprehensive literature search: ≥ 2 electronic databases, without dates or language restriction. Search terms (MeSH and free text words) and strategy are reported. Other sources (published and unpublished research) are considered. Inclusion and exclusion criteria are specified.</p>	<p>The search process is partly reported, or any of the steps in conducting the search of articles is not reported.</p>	<p>No comprehensive literature search: Only one electronic bibliographic database or English language restriction (without adequate justification) or inadequate dates. Poor search strategy: one single word as search term (no synonyms or MeSH terms included).</p>
<p>RISK OF BIAS ASSESSMENT FOR SELECTION OF PARTICIPANTS AND CONSTITUTION OF STUDY GROUPS</p>		
<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> High
<p>Comments:</p>		

C. BIAS DUE TO WITHDRAWALS OR LOSS OF FOLLOW-UP (ATTRITION)		
C1. <u>RCT, cohort studies</u>: Are the number of participants clearly reported throughout the study?		
<input type="checkbox"/> Yes Numbers of participants throughout the study are reported. Complete flow chart.	<input type="checkbox"/> No Numbers of patients at every stage is not clearly reported. Confusing information is reported regarding the number of participants. No or incomplete flow chart.	
C2. <u>RCT</u>: Is the number of drop-outs/withdrawals due to drug safety outcome clearly stated for each treatment arm?		
<input type="checkbox"/> Yes The number of drop-outs due to drug safety outcome is specified.	<input type="checkbox"/> No The number of drop-outs due to drug safety outcome is not specified, unclear or combined.	
C3. <u>RCT, cohort studies</u>: Does the study adequately address biased loss to follow-up?		
<input type="checkbox"/> Yes Complete follow-up or drop-outs unlikely to introduce bias or adequately controlled.	<input type="checkbox"/> Unclear Drop-outs/withdraws due to drug safety outcome are not clearly reported.	<input type="checkbox"/> No Loss to follow-up affects the safety outcome and is not adequately controlled.
C4. <u>RCT</u>: Are the results based on an intention-to-treat analysis?		
<input type="checkbox"/> Yes Results are based on a strict intention-to-treat analysis.	<input type="checkbox"/> Unclear Not clear if an intention-to-treat analysis is performed. No strict intention-to-treat analysis.	<input type="checkbox"/> No Results are not based on intention-to-treat analysis (not done or not possible).
RISK OF BIAS DUE TO WITHDRAWALS OR LOSS OF FOLLOW-UP (ATTRITION)		
<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> High
Comments:		

D. INFORMATION BIAS REGARDING THE DRUG SAFETY OUTCOME		
D1. All studies: Is the definition of the drug safety outcome clearly stated?		
<input type="checkbox"/> Yes <i>RCT, cohort studies:</i> clear / standardized definition of the drug safety outcome (e.g. diagnostic codes, clinical and laboratory data). <i>Case-control studies:</i> clear definition of cases.	<input type="checkbox"/> No Definition of the drug safety outcome not reported or that leads to confusion. Terms not well-constructed, wrong definition.	
D2. All studies: If applicable, is the severity of the drug safety outcome clearly stated?		
<input type="checkbox"/> N/A Self evident severity (e.g. death)	<input type="checkbox"/> Yes Detailed degree of severity or reference to a known scale of severity or a new scale developed for the study.	<input type="checkbox"/> No Unclear degrees of severity or without clear boundaries between them.
D3. RCT: Was the blinding methods of participants regarding the intervention appropriate considering the nature of the drug safety outcome?		
<input type="checkbox"/> Yes Blinding ensured (and unlikely broken) or outcome not likely to be influenced by lack of blinding.	<input type="checkbox"/> Unclear There is no sufficient information regarding the process of blinding or the outcome assessment.	<input type="checkbox"/> No No blinding (or incomplete blinding or risk of broken blinding) and outcome likely to be influenced by lack of blinding.
D4. RCT, cohort, case-control studies: Was the blinding method of drug safety outcome assessment appropriate considering the nature of the adverse event?		
<input type="checkbox"/> Yes Blinding ensured (and unlikely broken) or outcome assessment not likely to be influenced by lack of blinding.	<input type="checkbox"/> Unclear There is no sufficient information regarding the process of blinding of outcome assessment.	<input type="checkbox"/> No No blinding (or incomplete blinding or risk of broken blinding) and outcome likely to be influenced by lack of blinding.
D5. RCT, cohort studies: Was the duration of follow-up adequate to assess the drug safety outcome?		
<input type="checkbox"/> Yes Sufficient duration of follow-up to assess the outcome	<input type="checkbox"/> Unclear It is unclear whether the duration of follow-up is adequate	<input type="checkbox"/> No Too short duration of follow-up

<p>D6. <u>RCT, cohort, case-control studies:</u> Was the method for ascertaining the drug safety outcome adequately constructed and equal for all participants?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Adequate or validated methods of outcome measurement for all participants. Clinical reactions medically confirmed by a physician. Minimized risk of misclassification or differential assessment, reporting or detection. RCT: Active drug safety outcome surveillance (prospective/retrospective case-record review, questionnaires, patient's diary/checklist...).</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>There is no or not sufficient information to clearly determine how information on drug safety outcome is collected or the process of minimizing misclassification.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>Substantial risk of misclassification of outcome or differential assessment, reporting or detection. Clinical reactions not medically confirmed. RCT: Passive drug safety outcome surveillance (patient's volunteer reporting).</p>
<p>D7. <u>RCT:</u> Are the number of drug adverse events and the number of patients with a drug adverse event reported in both treatment arms?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Numbers are reported. It is possible to calculate the rates of drug adverse events.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>Confusion between the number of drug adverse events or the number of patients with a drug adverse event, or general statements such as "<i>5% of patients developed a drug adverse event</i>".</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>Neither the number of drug adverse events nor the number of patients with a drug adverse event is reported. Or numbers are combining both treatment arms.</p>
<p>D8. <u>RCT, cohort studies:</u> Is the time frequency of drug safety outcome assessment during the follow-up period appropriate?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>For all study groups, the time frequency at which the drug safety outcome is assessed is appropriate.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>General statements such as "<i>patients were routinely assessed for drug safety outcomes</i>".</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>There is no regular collection of data on drug safety outcomes during the study.</p>
<p>D9. <u>RCT, cohort:</u> Was the time between the exposure to a drug and the onset of the adverse event reported?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>The time between the drug exposure to the onset of adverse event is specified.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>The authors do not report a clear time frame between drug exposure and adverse event.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>The authors do not report the time between the drug exposure to the onset of adverse event.</p>

<p>D10. <u>RCT</u>: Was the process of determining that the adverse event is linked to the drug appropriate? Was the process blinded to the assigned treatment?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Methods for causality assessment are appropriate and, if applicable, made by investigators blinded to the intervention.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>Unclear how the causality attribution is made. It is not clear who make the assessment or whether it is blinded to the assigned treatment.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>Causality assessment is made by investigators not blinded to the intervention, or by participants or sponsors, or unblinding of treatment assignment precedes the decision to withdraw.</p>
<p>RISK OF BIAS ASSESSMENT FOR INFORMATION BIAS REGARDING THE DRUG SAFETY OUTCOME</p>		
<p><input type="checkbox"/> Low</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p>	<p><input type="checkbox"/> High</p>
<p>Comments:</p>		

E. OTHER INFORMATION BIAS		
E1. <u>RCT</u>: Is blinding of healthcare staff during follow-up adequately performed in order to avoid differential care between study groups (performance bias)?		
<input type="checkbox"/> Yes There is no risk of differential care or it is adequately addressed.	<input type="checkbox"/> Unclear Unclear risk of bias due to differential care	<input type="checkbox"/> No The bias due to differential care is not controlled
E2. <u>Cohort, case-control studies</u>: Does drug exposure assessment appear free of time-related bias?		
<input type="checkbox"/> Yes <i>Case-control studies</i> : similar length of time to measure exposure for cases and controls (no time-window bias). <i>Cohort studies</i> : if present, the period from cohort entry to the first prescription is considered unexposed (no immortal time).	<input type="checkbox"/> Unclear Not clear information to determine the presence of time-related bias or error in drug use duration measurement	<input type="checkbox"/> No Substantial risk of time-related bias or error in drug use duration measurement.
E3. <u>Cohort, case-control studies</u>: Was the method for ascertaining drug use and drug use duration adequately constructed, and equal for all participants?		
<input type="checkbox"/> Yes Adequate or validated methods of drug use and drug use duration measurement for all participants. <i>Case-control studies</i> : minimized risk of recall bias	<input type="checkbox"/> Unclear No sufficient information is provided regarding the process of minimizing misclassification.	<input type="checkbox"/> No Substantial risk of misclassification of exposure or differential assessment
E4. <u>Cohort, case-control studies</u>: Was the method for ascertaining confounders adequately constructed, and equal for all participants?		
<input type="checkbox"/> Yes Adequate or validated methods of confounders measurement for all participants. Minimized risk of misclassification of confounders.	<input type="checkbox"/> Unclear No sufficient information is provided regarding the process of minimizing misclassification.	<input type="checkbox"/> No Substantial risk of misclassification of confounders or differential assessment.
E5. <u>RCT, cohort, case-control studies</u>: Does the study appear free of other information bias (competing risk/informative censoring, immeasurable time, reverse causality/protopathic bias, etc.)?		
<input type="checkbox"/> Yes The study appears to be free of other information bias	<input type="checkbox"/> Unclear Unclear presence of other information bias	<input type="checkbox"/> No Additional source of other information bias
E6. <u>Systematic review +/- meta-analyses</u>: Is data extraction from included studies to perform the meta-analysis objective and reliable?		
<input type="checkbox"/> Yes Protocol developed with standard data extraction form. At least 2 independent reviewers and a method to resolve disagreements.	<input type="checkbox"/> Unclear Insufficient information to know who extracted the information or how disagreements were resolved.	<input type="checkbox"/> No No protocol developed, or only one reviewer retrieved the information from the articles included.

RISK OF BIAS ASSESSMENT FOR OTHER INFORMATION BIAS		
<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> High
Comments (other biases):		

F. STATISTICAL METHODS TO CONTROL CONFOUNDING		
F1. Matched case-control studies: Were cases and controls adequately matched for potential confounding factors?		
<input type="checkbox"/> Not applicable	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear
<input type="checkbox"/> No	Complete and exact matching is performed or nearly reached. Overmatching is avoided.	It is unclear whether cases and controls are adequately matched.
		<input type="checkbox"/> No
		Cases and controls are not or inadequately matched.
F2. Cohort, case-control studies: Does the study adequately address confounding by indication or by severity of the disease, channeling or healthy user bias?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
Subjects do not use the study drugs according to differential risks of drug safety outcome. If they do, adequate methods are used to control this bias (disease risk scores, propensity scores, instrumental variables, etc.)	Unclear risk of confounding by indication or by severity of the disease, channeling or healthy user bias.	Subjects use the study drugs according to differential risks of drug safety outcome and adequate methods are not used to control this bias.
F3. Cohort, case-control studies: Does the analysis adequately adjust for identified confounding factors?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
The effects of the main confounders are demonstrated and adjustment for these confounders is made in the final analysis.	It is not clear if confounders are included in the final analysis.	The effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses.
F4. Cohort, case-control studies: Does the analysis address time-dependent confounders?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
Time-dependent confounders are not present or adequately adjusted.	It is not clear if time-dependent confounders are present or adequately adjusted.	Time-dependent confounders are present and not adequately adjusted.
F5. RCT, cohort, case-control studies: Does the study adequately address residual or unmeasured confounding?		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> No
The study adequately addresses residual or unmeasured confounding.	Unclear presence of residual or unmeasured confounding.	Residual or unmeasured confounding is likely to be important.
RISK OF BIAS ASSESSMENT FOR STATISTICAL METHODS TO CONTROL CONFOUNDING:		
<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> High
Comments:		

G. STATISTICAL METHODS EXCLUDING METHODS TO CONTROL CONFOUNDING

<p>G1. All studies: Are the statistical methods used to analyze the drug safety outcome appropriate?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Statistical techniques are appropriate to the data. If the distribution of the data (normal or not) is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate.</p> <p>Meta-analysis: Homogeneity is stated. If heterogeneity exists, appropriate statistical methods are used and/or clinical appropriateness of combining the studies should be considered.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>There is no description of the statistical techniques used, or the description is vague and not understandable.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>The statistical techniques used are not appropriate.</p>
<p>G2. RCT and cohort studies: Is a survival analysis performed when there are individual differences in length of follow-up?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Follow-up is the same for all study patients, if not survival analysis is performed.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>Unclear whether there are different lengths of follow-up or whether they are taken into account.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>Differences of follow up were ignored.</p>
<p>G3. RCT and cohort studies: If applicable, is composite outcome of drug safety adequately constructed?</p>		
<p><input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Composite outcome appropriate.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>Unclear whether composite outcome is appropriate.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>Construction of composite not described or not appropriate.</p>
<p>G4. Cohort, case-control studies: Is drug exposure analyzed as a time-dependent variable?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Appropriate methods have been used to take into account changes of exposure over time (time-dependent Cox model, nested case control analysis...).</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>Not sufficient information on whether time-dependant variables are considered in the final analytic model.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>Time-dependent variables have not been considered.</p>
<p>G5. Cohort, case-control studies: Do sensitivity analyses account for different exposure windows, induction/lag periods?</p>		
<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p>Sensitivity analyses are conducted regarding different window exposures (definitions of drug use duration, latency...) and induction or lag periods preceding the drug safety outcome.</p>	<p><input type="checkbox"/> Unclear</p> <p>There is not sufficient information on sensitivity analyses.</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p>No sensitivity analyses have been conducted for different time-windows of exposure and induction time.</p>

G6. RCT, cohort, case control studies: Are the results consistent in primary and secondary analyses? Are confounding effects consistent with known associations?		
<input type="checkbox"/> Yes Consistency of primary, secondary analyses and consistency of confounding effects with known associations	<input type="checkbox"/> Unclear Not sufficient information to determine consistency.	<input type="checkbox"/> No No consistency of primary, secondary analyses or no consistency of confounding effects with known associations
G7. Systematic review +/- meta-analyses: Is there a clear flow chart of the studies?		
<input type="checkbox"/> Yes Complete flow chart.	<input type="checkbox"/> No No or incomplete flow chart.	
G8. Systematic review +/- meta-analyses: Is publication bias assessed?		
<input type="checkbox"/> Yes Assessment of publication bias includes a combination of graphical aids (e.g. funnel plot, or other available tests) and/or statistical tests (e.g. Egger regression test).	<input type="checkbox"/> Unclear Not sufficient information to determine whether the authors assessed publication bias or not.	<input type="checkbox"/> No Publication bias was not assessed.
G9. Systematic review +/- meta-analyses: Is the quality of studies being assessed and taken into account in the statistical analyses?		
<input type="checkbox"/> Yes Quality of the primary studies is checked and considered either in a narrative synthesis or incorporated in statistical tests. A priori methods of assessment are provided	<input type="checkbox"/> Unclear The authors do not provide sufficient information on how the quality of studies was assessed.	<input type="checkbox"/> No Quality of studies is not assessed or the items assessed are not appropriate. The results of the quality assessment are neither considered in a narrative synthesis nor in the statistical analysis.
RISK OF BIAS ASSESSMENT FOR STATISTICAL METHODS EXCLUDING METHODS TO CONTROL CONFOUNDING:		
<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> High
Comments:		
H. CONFLICT OF INTEREST		
H1. All studies: Were the conflict of interest or sources of funding clearly acknowledged?		
<input type="checkbox"/> Yes Potential sources of support are acknowledged.	<input type="checkbox"/> No No sources of funding reported or not sufficient information	
H2. All studies: Does the study appear free of conflicts of interest susceptible to have influenced design, analysis or reporting (selective reporting of outcome or analysis)?		
<input type="checkbox"/> Yes No conflicts of interest or not susceptible to have influenced design, analysis or reporting	<input type="checkbox"/> Unclear It is unclear if there are conflicts of interest or if they are susceptible to have influenced design, analysis or reporting.	<input type="checkbox"/> No Conflicts of interest susceptible to have influenced design, analysis or reporting.
RISK OF BIAS ASSESSMENT FOR CONFLICT OF INTEREST		
<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Unclear	<input type="checkbox"/> High
Comments:		
SUMMARY RISK-OF-BIAS ASSESSMENT FOR THE STUDY		
<input type="checkbox"/> Low risk of bias	<input type="checkbox"/> Unclear risk of bias	<input type="checkbox"/> High risk of bias
Comments:		

Figure 18 Risk of bias assessment checklist for studies included in systematic reviews of drug adverse events (Faillie et al., 2017) (57)

		Study						
		Ruoff C_2016	Pepin J_2021	Schweitzer P_2018	Szakacs Z_2017	Thorpy M_2019	Dauvilliers Y_2013	Dauvilliers Y_2020
Risk of bias domaine	A1	1	1	1	1	1	1	1
	A2	1	1	1	1	1	1	1
	A3	1	1	1	1	1	1	1
	A4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	ROB A	1	1	1	1	1	1	1
	B1	2	1	1	1	1	1	1
	B2	2	1	1	1	1	1	1
	B3	1	1	1	1	1	1	1
	B4	1	1	1	1	1	1	1
	B5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	B6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	B7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	B8	1	1	1	1	1	1	1
	B9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	ROB B	2	1	1	1	1	1	1
	C1	1	1	1	1	1	1	1
	C2	1	1	1	1	1	1	1
	C3	1	1	1	1	1	1	1
	C4	1	1	1	1	1	1	1
	ROB C	1	1	1	1	1	1	1
	D1	1	1	1	1	1	1	1
	D2	3	3	3	3	3	3	3
	D3	1	1	1	1	1	1	1
	D4	1	1	1	1	1	1	1
	D5	3	3	3	3	3	3	3
	D6	1	1	1	1	1	1	1
	D7	3	3	3	3	1	3	3
	D8	1	1	1	1	1	1	1
	D9	3	3	3	3	3	3	3
	D10	2	2	2	2	2	2	2
	ROB D	3	3	3	3	3	3	3
	E1	1	1	1	1	1	1	1
	E2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	E5	1	1	1	1	1	1	1
	E6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	ROB E	1	1	1	1	1	1	1

F1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
F5	2	2	2	2	2	2	2
ROB F	2	2	2	2	2	2	2
G1	2	2	2	2	2	2	2
G2	1	1	1	1	1	1	1
G3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
G4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
G5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
G6	3	1	3	3	3	3	2
G7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
G8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
G9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ROB G	3	2	3	3	3	3	2
H1	1	1	1	1	1	1	1
H2	2	2	2	2	2	2	2
ROB H	2	2	2	2	2	2	2
ROB ALL	3	3	3	3	3	3	3

1 = Low risk of bias; 3 = high risk of bias; 2 = risk of bias unclear; NA : Not Applicable

A. STUDY DESIGN AND OBJECTIVES

B. BIAS IN SELECTION OF SUBJECTS AND CONSTITUTION OF STUDY GROUPS

C. BIAS DUE TO WITHDRAWALS OR LOSS OF FOLLOW-UP (ATTRITION)

D. INFORMATION BIAS REGARDING THE DRUG SAFETY OUTCOME

E. OTHER INFORMATION BIAS

F. STATISTICAL METHODS TO CONTROL CONFOUNDING

G. STATISTICAL METHODS EXCLUDING METHODS TO CONTROL CONFOUNDING

H. CONFLICT OF INTEREST

Tableau 14 Analyse détaillée du risque de biais

Beck's Depression Inventory

This depression inventory can be self-scored. The scoring scale is at the end of the questionnaire.

1.
 - 0 I do not feel sad.
 - 1 I feel sad
 - 2 I am sad all the time and I can't snap out of it.
 - 3 I am so sad and unhappy that I can't stand it.
2.
 - 0 I am not particularly discouraged about the future.
 - 1 I feel discouraged about the future.
 - 2 I feel I have nothing to look forward to.
 - 3 I feel the future is hopeless and that things cannot improve.
3.
 - 0 I do not feel like a failure.
 - 1 I feel I have failed more than the average person.
 - 2 As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.
 - 3 I feel I am a complete failure as a person.
4.
 - 0 I get as much satisfaction out of things as I used to.
 - 1 I don't enjoy things the way I used to.
 - 2 I don't get real satisfaction out of anything anymore.
 - 3 I am dissatisfied or bored with everything.
5.
 - 0 I don't feel particularly guilty
 - 1 I feel guilty a good part of the time.
 - 2 I feel quite guilty most of the time.
 - 3 I feel guilty all of the time.
6.
 - 0 I don't feel I am being punished.
 - 1 I feel I may be punished.
 - 2 I expect to be punished.
 - 3 I feel I am being punished.
7.
 - 0 I don't feel disappointed in myself.
 - 1 I am disappointed in myself.
 - 2 I am disgusted with myself.
 - 3 I hate myself.
8.
 - 0 I don't feel I am any worse than anybody else.
 - 1 I am critical of myself for my weaknesses or mistakes.
 - 2 I blame myself all the time for my faults.
 - 3 I blame myself for everything bad that happens.
9.
 - 0 I don't have any thoughts of killing myself.
 - 1 I have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.
 - 2 I would like to kill myself.
 - 3 I would kill myself if I had the chance.
10.
 - 0 I don't cry any more than usual.
 - 1 I cry more now than I used to.
 - 2 I cry all the time now.
 - 3 I used to be able to cry, but now I can't cry even though I want to.

- 11.
- 0 I am no more irritated by things than I ever was.
 - 1 I am slightly more irritated now than usual.
 - 2 I am quite annoyed or irritated a good deal of the time.
 - 3 I feel irritated all the time.
- 12.
- 0 I have not lost interest in other people.
 - 1 I am less interested in other people than I used to be.
 - 2 I have lost most of my interest in other people.
 - 3 I have lost all of my interest in other people.
- 13.
- 0 I make decisions about as well as I ever could.
 - 1 I put off making decisions more than I used to.
 - 2 I have greater difficulty in making decisions more than I used to.
 - 3 I can't make decisions at all anymore.
- 14.
- 0 I don't feel that I look any worse than I used to.
 - 1 I am worried that I am looking old or unattractive.
 - 2 I feel there are permanent changes in my appearance that make me look unattractive
 - 3 I believe that I look ugly.
- 15.
- 0 I can work about as well as before.
 - 1 It takes an extra effort to get started at doing something.
 - 2 I have to push myself very hard to do anything.
 - 3 I can't do any work at all.
- 16.
- 0 I can sleep as well as usual.
 - 1 I don't sleep as well as I used to.
 - 2 I wake up 1-2 hours earlier than usual and find it hard to get back to sleep.
 - 3 I wake up several hours earlier than I used to and cannot get back to sleep.
- 17.
- 0 I don't get more tired than usual.
 - 1 I get tired more easily than I used to.
 - 2 I get tired from doing almost anything.
 - 3 I am too tired to do anything.
- 18.
- 0 My appetite is no worse than usual.
 - 1 My appetite is not as good as it used to be.
 - 2 My appetite is much worse now.
 - 3 I have no appetite at all anymore.
- 19.
- 0 I haven't lost much weight, if any, lately.
 - 1 I have lost more than five pounds.
 - 2 I have lost more than ten pounds.
 - 3 I have lost more than fifteen pounds.

- 20.
- 0 I am no more worried about my health than usual.
 - 1 I am worried about physical problems like aches, pains, upset stomach, or constipation.
 - 2 I am very worried about physical problems and it's hard to think of much else.
 - 3 I am so worried about my physical problems that I cannot think of anything else.
- 21.
- 0 I have not noticed any recent change in my interest in sex.
 - 1 I am less interested in sex than I used to be.
 - 2 I have almost no interest in sex.
 - 3 I have lost interest in sex completely.

INTERPRETING THE BECK DEPRESSION INVENTORY

Now that you have completed the questionnaire, add up the score for each of the twenty-one questions by counting the number to the right of each question you marked. The highest possible total for the whole test would be sixty-three. This would mean you circled number three on all twenty-one questions. Since the lowest possible score for each question is zero, the lowest possible score for the test would be zero. This would mean you circles zero on each question. You can evaluate your depression according to the Table below.

Total Score _____	Levels of Depression
1-10 _____	These ups and downs are considered normal
11-16 _____	Mild mood disturbance
17-20 _____	Borderline clinical depression
21-30 _____	Moderate depression
31-40 _____	Severe depression
over 40 _____	Extreme depression

http://www.med.navy.mil/sites/NMCP2/PatientServices/SleepClinicLab/Documents/Beck_Depression_Inventory.pdf

Figure 19 Beck's Depression Inventory (Beck et al., 1961) (64)

SERMENT DE GALIEN

*Université Grenoble Alpes
UFR de Pharmacie de Grenoble*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

M. Rémi TOTH

COMPARAISON DU PROFIL DE SÉCURITÉ DU PITOLISANT ET DU SOLRIAMFÉTOL : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE

RÉSUMÉ : La somnolence excessive diurne est un symptôme retrouvé chez les patients atteints de narcolepsie ou de syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHOS). Les traitements médicamenteux de première intention de la somnolence diurne excessive, le pitolisant et le solriamfétol, pourraient avoir des profils de sécurité différents. Une méta-analyse a donc été réalisée pour comparer les profils d'effets indésirables de ces deux traitements. Treize catégories d'effets indésirables d'intérêt ont été définies. Une revue de la littérature a été conduite en double aveugle afin de sélectionner les études d'intérêt. Les données ont été analysées en comparant le pitolisant et le solriamfétol à un placebo, en utilisant les rapports de taux d'incidence ou les rapports de côtes de Peto avec des intervalles de confiance à 95 %. Les différences de risque d'événements indésirables ont par la suite été analysées par le biais d'analyses en sous-groupe, avec une p.valeur <0,05 considérée comme significative. Une méta-régression a été réalisée afin d'étudier l'influence de l'indication, des traitements et de la posologie sur la survenue des effets indésirables. Au total, 9 essais ont été sélectionnés incluant 1627 patients. Les résultats suggèrent un profil d'effets indésirables moins favorable pour le solriamfétol avec un risque augmenté d'événements cardiovasculaires, de perte de poids, de troubles gastro-intestinaux et anxiodépressifs par rapport au placebo. Ces résultats sont conformes aux recommandations pour la prise en charge de la narcolepsie et du SAHOS, avec une utilisation déconseillée du solriamfétol chez les patients à risque cardiovasculaire et psychiatrique élevé. Pour le pitolisant, aucun résultat statistiquement significatif n'a été observé, probablement en lien avec la faible puissance de cette méta-analyse. Un effet dose-dépendant a également été mis en évidence pour la survenue de céphalées. L'analyse en symétrie de séquences des données issues du système national des données de santé et l'analyse de disproportionnalité des données issues de la base mondiale de pharmacovigilance permettront de compléter les résultats de cette méta-analyse.

MOTS CLÉS : pitolisant, solriamfétol, somnolence diurne excessive, narcolepsie, syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil, effets indésirable, méta-analyse

SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE