

COMPARATIVE EFFICACY OF DOXYLAMINE (15 mg) AND ZOLPIDEM (10 mg) IN THE TREATMENT OF COMMON INSOMNIA.

A placebo-controlled study.

B. SCHADECK¹, M. CHELLY², D. AMSELLEM³, A. COHEN⁴, P. PERAUDEAU⁵, F. SCHECK⁵

Sem Hôp Paris 1996; **72** : n° 13-14, 428-439.

SUMMARY: A multicenter, randomized, double-blind, three-way parallel-group study was conducted to compare the efficacy and safety of doxylamine vs. zolpidem and placebo for the treatment of common insomnia. Three hundred and thirty-eight outpatients of either sex aged 18 to 73 years were included. All patients had insomnia. The patients ingested 15 mg of doxylamine, 10 mg of zolpidem or placebo in the evening from D1 through D15, then placebo in the evening from D16 to D22. Efficacy was evaluated mainly through Spiegel's questionnaire scores on D1, D15 and D22. Doxylamine and zolpidem were better than placebo in all sleep items except "dreams". No differences between doxylamine and zolpidem were seen in the global score or in any individual item. Overall efficacy as assessed by the investigator and the patient was better for doxylamine and zolpidem than for placebo, with no significant differences between these two drugs. Tolerability was rated "good" by 85.6% of patients, and 30.2% of patients had at least one adverse event (with no significant differences between the three groups). Of the 10 patients (3.0%) who dropped out of the study on account of adverse events, two (1.8%) were on doxylamine, two (1.9%) on placebo and six (5.1%) on zolpidem. Neither of the two active drugs led to withdrawal symptoms, and no significant differences between the three groups were found in the global score or the scores for most individual items of Tyrer's scale. The efficacy of doxylamine in insomnia compares favourably with that of zolpidem, the reference compound.

KEY WORDS: Insomnia – Doxylamine – Zolpidem.

1. Service de Neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière,
47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13.

2. 17 place Gambetta, 94480 ABLON.

3. 2 PLACE Bonde, 94460 VALENTON.

4. 32 avenue Capitaine Glarner, 93400 SAINT-OUEN.

5. Laboratoires UPSA, 128, rue Danton,
92500 RUEIL-MALMAISON.

INTRODUCTION

Over the last twenty years, benzodiazepines have supplanted barbiturates in the treatment of insomnia on account of their greater safety. However, the long-term use of benzodiazepines is not without drawbacks, particularly in the elderly: risk of daily drowsiness with memory disturbances and risk of trauma (falls), and sleep-related breathing abnormalities (sleep apnea syndrome). In addition, dependence induction with subsequent withdrawal syndrome is not to be neglected [7, 9]. Accordingly, other non-benzodiazepine hypnotic molecules have been developed, such as zolpidem. Zolpidem is a fast-acting hypnotic imidazopyridine that shortens the sleep onset latency, reduces the number of awakenings, increases total sleep duration, and improves sleep quality. At a daily dose of 10 mg, zolpidem seems to be deprived of amnesiac effects and dependence potential. However, its use may lead to adverse events such as drowsiness, dizziness, nightmares, episodes of confusion...

Doxylamine succinate (Donormyl[®]) is an H1-antihistaminic drug whose hypnotic effect has been shown for over 20 years. Sjöqvist and Lasagna showed that a daily dose of 25 or 50 mg of doxylamine succinate had an activity greater than and practically similar to 100 and 200 mg of secobarbital, respectively [13].

These findings were further confirmed by other authors [4, 10, 14]. Doxylamine succinate is marketed as an hypnotic in several countries, including France, United States and Germany, and proves to be a satisfactory alternative to benzodiazepines on account to its good tolerance and respect for the sleep architecture of healthy volunteers [4]. The objective of the present trial was to compare the efficacy and tolerance of doxylamine succinate at a daily dose of 15 mg with those of zolpidem at a daily dose of 10 mg and placebo, as well as to detect a possible withdrawal syndrome upon treatment discontinuation.

PATIENTS AND METHODS

Insomniac outpatients were screened by general practitioners, under the coordination of a neurologist, to participate in this multicenter, randomized, double-blind, three-way parallel-group study. The protocol of this trial was previously approved by the Advisory Committee for the Protection of Human Subjects in Biomedical Research of the Pitié-Salpêtrière Hospital Complex, and all patients gave their informed consent in writing before their inclusion in the study. This trial also complied with the guidelines for Good Clinical Practice.

In order to be included in this study, outpatients aged 18 to 70 years had to present with insomnia for over one month and with at least three of the following symptoms, at least every other night: sleep onset latency longer than or equal to 30 minutes, subjective sleep duration shorter than 6 hours, at least two nocturnal awakenings, awakenings at least 2 hours earlier than planned, morning fatigue. Excluded were patients with organic or externally originated insomnia, or refractory to standard hypnotics at maximal prescribed doses, or treated with psychoactive or psychostimulant drugs or with central depressant drugs, or with contraindications to antihistamines and/or atropines and/or zolpidem, or having taken a hypnotic drug during the week prior to inclusion. The study flowchart is outlined in Figure 1 overleaf.

Figure 1. Study flowchart

Procedures	V1 (D1)	Period 1 (D1 to D14)	V2 (D15 ± 3)	Period 2 (D15 to D21)	V3 (D22 ± 3)
Trial medication intake (in the evening at bedtime)		<i>Double blind</i> (doxylamine 15 mg, or zolpidem 10 mg, or placebo)		<i>Single blind</i> (placebo)	
Interview and clinical examination <i>by the investigator</i>	*		*		*
Every morning, evaluation of sleep, awakening and tolerance <i>by the patient</i> (self assessment form)					
Efficacy evaluation (Spiegel's questionnaire) <i>by the patient</i>	*		*		*
Withdrawal syndrome detection (Tyrer's questionnaire) <i>by the patient</i>	*		*		*
Overall evaluation of efficacy and tolerance <i>by the investigator</i> <i>by the patient</i>			*		*
			*		*

The initial visit allowed checking patient compliance with the eligibility criteria of the study. Upon interview and clinical examination, each patient completed a Spiegel's questionnaire on his/her own sleep the preceding night. This questionnaire provided information on sleep onset latency, sleep quality and total duration, frequency of nocturnal awakenings and dreams, and state in the morning. Each patient also completed a Tyrer's questionnaire to evaluate possible onset of a withdrawal syndrome (with questions on 20 subjective symptoms).

Eligible patients were then randomized and received doxylamine (15 mg/day), or zolpidem (10 mg/day), or placebo on a double-blind basis. Treatment was started that very evening and continued for the next two weeks. The patients took one tablet every evening 30 minutes before bedtime, and each patient was provided with a self assessment form to be completed within the hour of waking up the next morning. The second visit (D15 ± 3) allowed checking efficacy and tolerance by means of an interview, Spiegel's and Tyrer's questionnaires completed by the patient, overall efficacy and tolerance assessed by both the physician and the patient, and the data supplied in the self assessment form.

Treatment for the second period (single-blind placebo for one week), as well as a second self assessment form, were then provided to each patient. Possible onset of withdrawal symptoms was monitored at the third visit (D22 ± 3) by means of Spiegel's and Tyrer's questionnaires.

The primary endpoint of efficacy was the evolution of the global score of Spiegel's questionnaire between D1 and D15. Also studied was the evolution of each item of Spiegel's questionnaire, the overall efficacy as evaluated by the physician (4-point verbal rating scale, from 1 = excellent to 4 = poor) and by the patient (5-point verbal rating scale, from 1 = very poor to 5 = excellent), and the evolution of sleep items written down by the patient in his/her self assessment form every morning.

Tolerance was evaluated by the investigator (4-point verbal rating scale, from 1 = excellent to 4 = poor) and by the patient (presence of adverse events: 'yes' or 'no'). Adverse events were described, and their frequency and that of intolerance-related treatment discontinuations were compared among all 3 treatment groups.

The analysis of variation between D15 and D22 of the global score of Tyrer's questionnaire and of individual scores of each item was performed to monitor the onset of possible withdrawal signs under each treatment.

The analysis of efficacy was performed on an intention-to-treat basis on all randomized patients with at least one datum after treatment intake. The analysis of tolerance was performed on all randomized patients having taken at least one tablet.

Quantitative variables were analyzed by analysis of variance. Binary qualitative variables in all three groups were compared by means of the chi-square test or Fisher's exact test. Ordinal qualitative variables were analyzed by the Kruskal-Wallis test for overall comparisons of the 3 groups, and by the Wilcoxon test for paired comparisons in case of significant overall difference (rank sum test) and for intra-group comparisons (signed rank test). Multiple comparisons were analyzed by the Bonferroni-Holm method. Paired comparisons (doxylamine vs. placebo and doxylamine vs. zolpidem) were set at a threshold of 2.5% for the biggest difference and of 5% for the next difference.

RESULTS

Patient characteristics

Three hundred and thirty-eight insomniac patients were screened by 66 general practitioners in private practice. The patient's demographic characteristics and medical record are shown in Table 1, and did not differ significantly among the 3 groups at inclusion. Patients were aged 18 to 73 years (45.9 ± 14.1 years), with a clear female predominance (74%).

In the overall population, the sleep onset latency was higher than or equal to 30 minutes, the mean sleep duration was lower than or equal to 6 hours in 97.0% of patients, with 93.2% of them having at least two nocturnal awakenings and 49.6% waking up at least 2 hours earlier than planned. Also, 94.7% of patients reported morning fatigue, and 54.1% had previously been under hypnotic treatment. The characteristics of insomnia at inclusion were similar in all three groups (Table I).

Three, four and five patients were included in the doxylamine, placebo and zolpidem groups, respectively, despite protocol deviations, i.e. minor violations of eligibility criteria (10 cases), prescription of forbidden treatment at D1 (3 cases), absence of 1-week washout of previous hypnotic treatment before the beginning of the trial (2 cases) (some patients had several protocol deviations).

Trial development

Double-blind period (D1-D15)

Thirty out of the 338 patients included (8.9%) dropped out of the trial before D15, mainly due to lack of efficacy or intolerance (Table II). Dropout rates did not differ significantly among the three groups: 7 patients (6.3%) under doxylamine *vs.* 12 (11.0%) under zolpidem and 11 (9.3%) under placebo. The time between the inclusion visit and the end of the first period (J15) was observed by 97.6% of patients, and 9.8% of them took forbidden treatments during this period.

Efficacy assessment

The results of the efficacy analysis are detailed in Table III. The global score of Spiegel's questionnaire was significantly and similarly improved between D1 and D15 under doxylamine and under zolpidem, with significantly stronger variations as compared to the placebo group (Fig. 2). Doxylamine was significantly better than placebo in each item of Spiegel's questionnaire (except dream frequency), and no significant differences between doxylamine and zolpidem were found.

Similar results were obtained in the analyses of data provided by the patient self assessment forms. A highly significant improvement was observed in the doxylamine and zolpidem groups for both global score and individual items ($p=0.0001$ for all comparisons), with both active treatments being similarly effective.

Table I. Patient characteristics at inclusion

Characteristics	Doxylamine (n = 111) (%)	Placebo (n = 109) (%)	Zolpidem (n = 118) (%)	p
Sex				
Male	35 (31.5)	28 (25.6)	25 (21.2)	NS
Female	76 (68.5)	81 (74.4)	93 (78.8)	
Age (years)				
Mean ± standard deviation	44.3 ± 13.5	46.8 ± 14.5	46.7 ± 14.1	NS
Weight (kg)				
Mean ± standard deviation	67.0 ± 13.3	63.3 ± 12.0	66.0 ± 13.7	NS
Insomnia				
Number of patients (n %)				
Sleep onset latency ≥ 30 min	103 (92.8)	100 (91.7)	110 (93.2)	NS
Sleep duration < 6 h	107 (96.4)	103 (95.4)	117 (99.2)	NS
At least two nocturnal awakenings	105 (94.6)	105 (96.3)	105 (89.0)	NS
Waking up ≥ 2 h earlier than planned	53 (47.7)	55 (50.9)	59 (50.0)	NS
Morning fatigue	104 (93.7)	105 (96.3)	111 (94.1)	NS
Previous hypnotic treatment	55 (49.5)	61 (56.0)	67 (56.8)	NS
Spiegel's global score				
Mean ± standard deviation	15.0 ± 3.2	15.0 ± 3.0	15.5 ± 3.1	NS
Tyler's global score				
Mean ± standard deviation	6.4 ± 4.3	7.3 ± 5.4	6.4 ± 4.2	NS

NS: non-significant difference

Table II. Reasons for premature withdrawal from the study

Study withdrawals	Doxylamine	Placebo	Zolpidem	p
First period (D1-D15)				
Under treatment	(n = 111) 7 (6.3%)	(n = 109) 12 (11.0%)	(n = 118) 11 (9.3%)	0.46
<i>Number of withdrawals</i>				
<i>Reason for withdrawal</i>				
Cure	1	0	0	
Lack of efficacy	5*	7	5	
Intolerance	1	3	5	
Consent withdrawn	0	1	0	
Non-complying patient	1*	0	0	
Lost to follow-up	0	1	1	
Second period (D15-D22)				
Under placebo	(n = 104) 5 (4.8%)	(n = 97) 1 (1.0%)	(n = 107) 2 (1.9%)	0.23
<i>Number of withdrawals</i>				
<i>Reason for withdrawal</i>				
Cure	0	0	1	
Lack of efficacy	4	1	0	
Lost to follow-up	1	0	1	

* One patient had 2 reasons for withdrawal

Table III. Efficacy analysis on D15 (Spiegel's questionnaire and overall assessment)

	Doxylamine (D)	Placebo (P)	Zolpidem (Z)	p	
				D vs. P	D vs. Z
Spiegel's questionnaire (mean ± standard deviation)	(n = 111)	(n = 109)	(n = 118)		
<i>Global score variation</i>	6.0 ± 5.0	3.5 ± 4.7	6.0 ± 4.8	p = 0.0002	NS
<i>Item-by-item variation:</i>					
Sleep onset latency	1.0 ± 1.3	0.5 ± 1.4	1.1 ± 1.2	p = 0.02	NS
Sleep quality	1.3 ± 1.2	0.7 ± 1.3	1.4 ± 1.2	p = 0.004	NS
Sleep duration	1.0 ± 1.1	0.6 ± 0.9	1.0 ± 0.9	p = 0.02	NS
Frequency of nocturnal awakenings	1.2 ± 1.3	0.7 ± 1.1	1.0 ± 1.3	p = 0.009	NS
Dream frequency	0.6 ± 1.3	0.3 ± 1.3	0.5 ± 1.2	NS*	NS
State in the morning	1.0 ± 1.1	0.6 ± 0.9	1.0 ± 1.2	p = 0.006	NS
Overall efficacy analysis (mean ± standard deviation)	(n = 111)	(n = 106)	(n = 117)		
<i>by investigator**</i>	2.4 ± 1.0	3.0 ± 0.9	2.3 ± 0.9	p = 0.0001	NS
<i>by patient***</i>	3.4 ± 1.0	2.8 ± 1.0	3.5 ± 1.0	p = 0.0001	NS

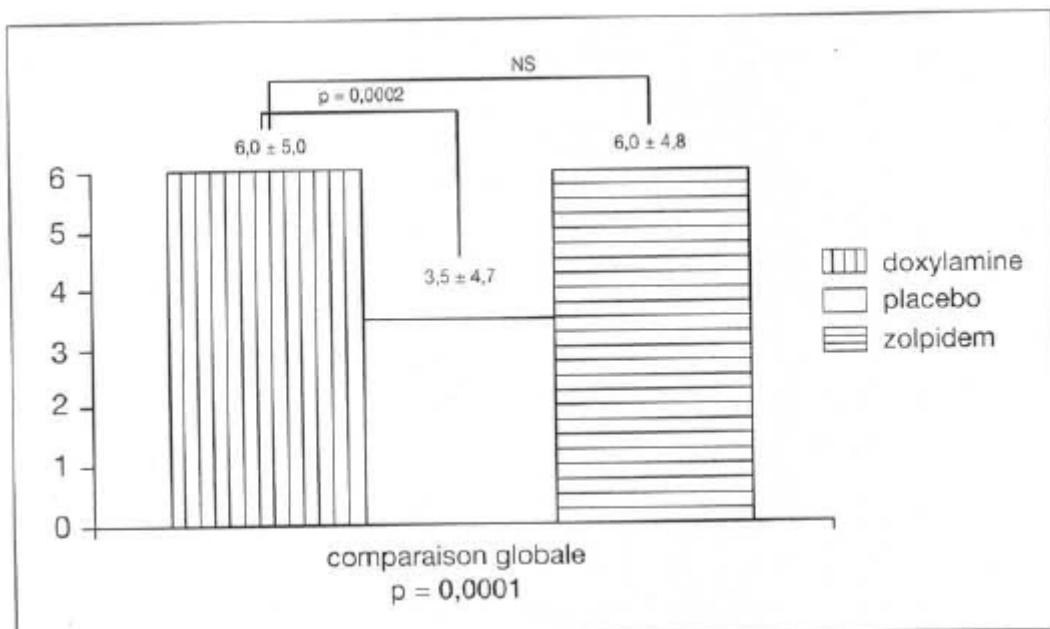
D : doxylamine ; P : placebo ; Z : zolpidem

NS : non-significant difference

* non-significant overall difference between the 3 groups

** scores obtained on a 4-point verbal rating scale : from 1 (excellent) to 4 (poor)

*** scores obtained on a 5-point verbal rating scale : from 1 (very poor) to 5 (excellent)

Figure 2. Primary efficacy endpoint: change in Spiegel's global score between D1 and D15*

* a larger difference between D1 and D15 indicates greater efficacy.

The overall efficacy assessed by both the investigator and the patient also showed a significant superiority of doxylamine vs. placebo ($p = 0.0001$) and no significant differences between doxylamine and zolpidem (Fig. 3). The mean overall efficacy scores in the doxylamine, placebo and zolpidem groups were 2.4 ± 1.0 , 3.0 ± 0.9 , and 2.3 ± 0.9 , respectively (assessed by the investigator), and 3.4 ± 1.0 , 2.8 ± 1.0 , and 3.5 ± 1.0 , respectively (assessed by the patient).

The percentage of patients willing to continue treatment with doxylamine after the end of the trial was 65.8%, i.e. a significantly higher value ($p < 0.001$) than that obtained with placebo (41.0%) and not significantly different from that obtained with zolpidem (70.1%).

Tolerance assessment

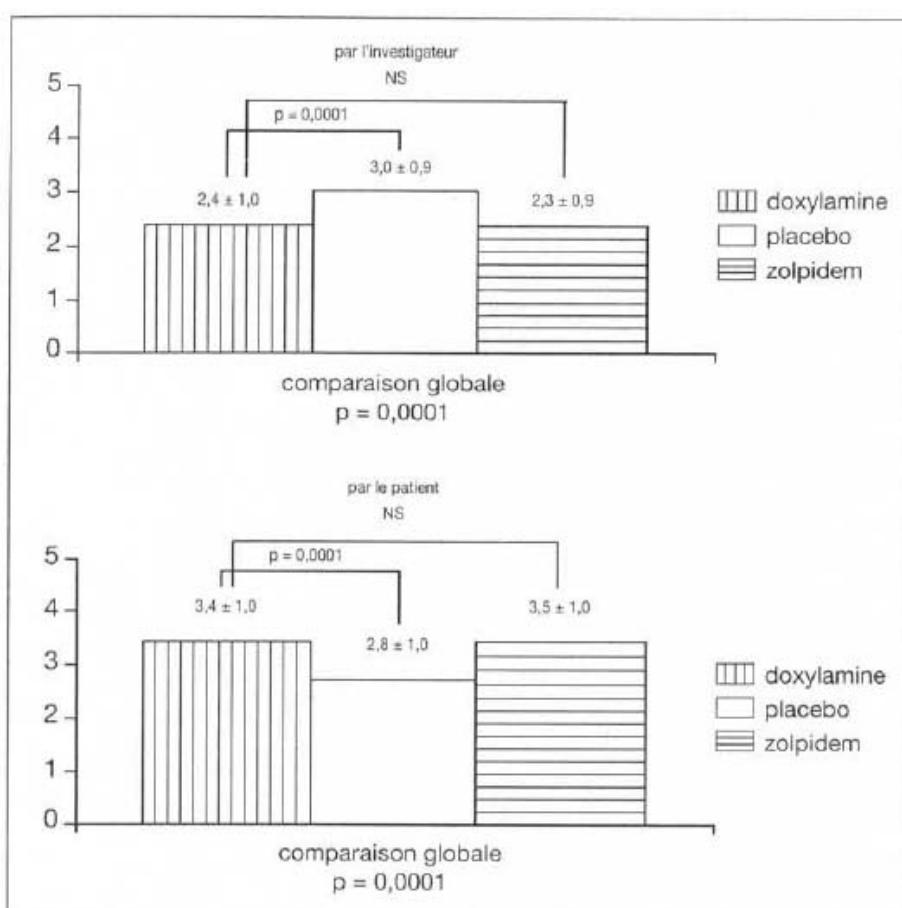
The overall assessment of tolerance performed by (blinded) investigators after 2 weeks of treatment was very favourable. Namely, tolerance was deemed "good" or "excellent" by 85.6%, 87.7% and 86.3% of patients under doxylamine, placebo and zolpidem, respectively, with no significant differences found between the three treatment groups.

Tolerance as daily assessed by the patient in his/her self assessment form (answering the question: "Do you think that the drug you have taken has led to adverse events?") was comparable between the three groups, without significant differences: positive answer in 38.7%, 31.4% and 28.4% of patients in the doxylamine, zolpidem and placebo, respectively.

One hundred and one patients (30.2%) reported one or several adverse events during this period. Of these patients, 10 (3%) discontinued treatment due to intolerance: 40 patients (36.0%) in the doxylamine group, 28 patients (26.2%) in the placebo group, and 33 patients (28.2%) in the zolpidem group. No significant differences in the frequency of adverse events were found between the three groups. The number of adverse events was 48, 46 and 38 under doxylamine, zolpidem and placebo, respectively (some patients reported several events). Most frequently reported adverse events included gastrointestinal (9.3%), sedative (9.0%) or anticholinergic (6.9%) events (Table IV). Two patients (1.8%) of the doxylamine group discontinued treatment

due to intolerance between D1 and D15 as compared to 2 patients (1.9%) and 6 patients (5.1%) in the placebo and zolpidem groups, respectively (non-significant difference). The causes of treatment discontinuation in these 10 patients are described in Table IV.

Figure 3. Overall efficacy assessment by the investigator and by the patient : global efficacy scores on D15*



* Scores obtained by the investigator on a 4-point verbal rating scale (1: excellent; 4: poor; lower scores indicate greater efficacy) and by the patient on a 5-point verbal rating scale (1: very poor; 5: excellent; higher scores indicate greater efficacy)

Single-blind period with placebo (D15-D22)

During this second period (D15 to D22), all patients were treated with placebo and 8 patients (2.6% out of the 308 remaining at the end of the first period dropped out of the trial, mainly due to lack of efficacy (Table III). Dropout rates did not differ significantly between the three groups.

Table IV. Adverse events on D15

Type of event	Doxylamine (n = 111) (%)	Placebo (n = 107) (%)	Zolpidem (n = 117) (%)
Sedative	15 (13.5)	16 (6.6)	19 (6.7)
Drowsiness	12	4	5
Asthenia	1	2	3
Fatigue	2	0	1
Gastrointestinal	8 (7.2)	8 (7.3)	11 (9.3)
Abdominal pain	2	5	2
Nausea	3	2	7
Vomiting	0	0	2
Diarrhoea	2	1	0
Pyrosis	0	1	0
Other	1	2	1
Anticholinergic	9 (8.1)	6 (6.6)	(8 (6.8))
Dry mouth	8	4	7
Dysuria	1	0	0
Palpitations	0	2	1
Miscellaneous	17 (15.3)	17 (15.9)	18 (15.4)
Headache	9	5	7
Dizzy spells	2	4	4
Other	6	8	7
Number of dropouts	2 (1.8) - headache, nausea, diarrhoea - drowsiness	2 (1.9) - abdominal pain, dizzy spells - nervousness	6 (5.1) - headache, nausea, drowsiness - nausea, dizziness - nausea, drowsiness - anxiety, cholitis - dizziness
Reason for dropout			

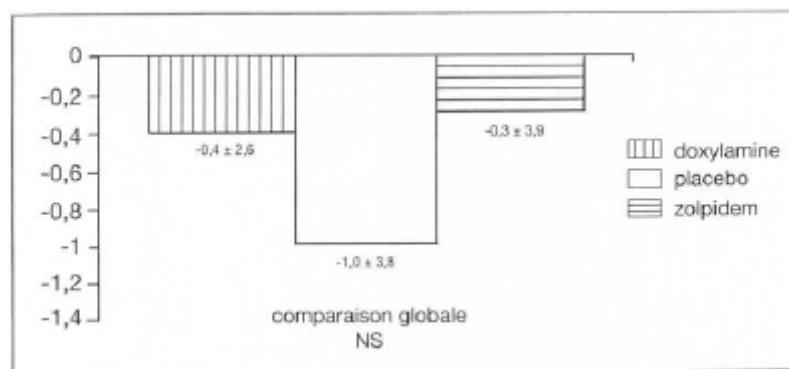
The analysis of variation of the global score obtained in Tyrer's questionnaire between D15 and D22 showed a significant decrease in the doxylamine and placebo groups ($p = 0.048$ and $p = 0.005$, respectively) but not in the zolpidem group (Fig. 4). The difference between the three treatment groups was not significant.

The analysis of the answers to the 20 items of Tyrer's questionnaire showed no significant variations in any item between D15 and D22 in the doxylamine group (Table V). In the zolpidem group, significant increases were observed in "Feeling unreal" ($p = 0.04$), "Seeing or hearing things that are not really there" ($p = 0.001$), and "Feeling faint" ($p < 0.0005$). In the placebo group, significant decreases were observed in "Loss of memory" ($p = 0.01$) and "Pins and needles" ($p = 0.01$). The only significant difference between the 3 treatment groups was found in "Loss of appetite", less frequent with doxylamine as compared to zolpidem ($p = 0.01$). No significant differences between the 3 treatment groups were found for the other symptoms.

The global score of Spiegel's questionnaire increased significantly from D1 to D22 in each group ($p = 0.0001$), without significant differences between them.

The variation observed between D15 and D22 in overall efficacy assessed by the patient was significant in the doxylamine and zolpidem groups ($p = 0.0001$), but not in the placebo group.

Hence, no relevant variations were observed in any symptom likely to suggest a withdrawal syndrome upon doxylamine discontinuation. With zolpidem, three significant variations were observed in symptoms likely to suggest a withdrawal syndrome ("Feeling unreal", "Seeing or hearing things that are not really there", and "Feeling faint").

Figure 4. Detection of withdrawal symptoms by means of Tyrer's questionnaire: difference between global scores on D15 and D22.**Table V.** Tyrer's questionnaire (change between D15 and D22)

Parameters (Mean ± standard deviation)	Doxylamine (n = 111)	Placebo (n = 109)	Zolpidem (n = 118)	Comparison	
				Inter-group	Intra-group
Global score	-0.4 ± 2.6	-1.0 ± 3.8	-0.3 ± 3.9	NS	p = 0.048 (D) p = 0.005 (P) NS (Z)
Feeling unreal	0.04 ± 0.30	0.03 ± 0.40	0.05 ± 0.37	NS	p = 0.04 (Z) NS (P and D)
Very sensitive to noise	-0.01 ± 0.49	-0.10 ± 0.61	0.02 ± 0.54	NS	NS
Very sensitive to light	-0.05 ± 0.41	-0.03 ± 0.48	0.03 ± 0.50	NS	NS
Very sensitive to smell	-0.00 ± 0.25	-0.03 ± 0.38	-0.03 ± 0.31	NS	NS
Very sensitive to touch	-0.02 ± 0.25	-0.04 ± 0.25	0.02 ± 0.41	NS	NS
Peculiar taste in mouth	-0.03 ± 0.41	-0.04 ± 0.42	-0.00 ± 0.57	NS	NS
Pains in muscles	-0.05 ± 0.53	-0.05 ± 0.45	-0.05 ± 0.61	NS	NS
Muscle twitching	0.01 ± 0.41	-0.07 ± 0.42	-0.00 ± 0.45	NS	NS
Shaking or trembling	0.03 ± 0.34	-0.01 ± 0.40	0.00 ± 0.42	NS	NS
Pins and needles	-0.02 ± 0.46	-0.14 ± 0.50	-0.04 ± 0.58	NS	p = 0.01 (P) NS (D and Z)
Dizziness	-0.03 ± 0.41	-0.10 ± 0.48	-0.07 ± 0.47	NS	NS
Feeling faint	-0.01 ± 0.21	-0.01 ± 0.10	0.01 ± 0.09	p = 0.003	p < 0.0005 (Z) NS (D and P)
Feeling sick	-0.05 ± 0.39	-0.01 ± 0.33	-0.02 ± 0.46	NS	NS
Feeling depressed	-0.04 ± 0.36	-0.05 ± 0.44	-0.08 ± 0.44	NS	NS
Sore eyes	0.02 ± 0.33	-0.06 ± 0.37	0.03 ± 0.50	NS	NS
Feeling of things moving	0.00 ± 0.19	-0.01 ± 0.23	-0.01 ± 0.23	NS	NS
Seeing or hearing things that are not really there	-0.02 ± 0.19	-0.03 ± 0.29	0.01 ± 0.09	NS	p = 0.001 (Z) NS (D and P)
Unable to control your movements	0.00 ± 0.19	0.05 ± 0.28	-0.02 ± 0.18	NS	NS
Loss of memory	-0.05 ± 0.31	-0.11 ± 0.45	-0.09 ± 0.46	NS	p = 0.01 (P) NS (D and Z)
Loss of appetite	-0.09 ± 0.44	-0.06 ± 0.48	0.02 ± 0.38	p = 0.02 p = 0.01 (D/Z)	NS

DISCUSSION

Over the last twenty years, benzodiazepines have supplanted barbiturates in the treatment of insomnia on account of their greater safety. Benzodiazepines, however, are far from being innocuous. Their deleterious effect on memory, their disinhibitory effect and their addictive

potential have led most experts to advise a restrictive use of these drugs. More recently, novel molecules acting on subgroups of the “benzodiazepine receptor” and thought to have only part of the effects –the desirable ones– of classic benzodiazepines have been marketed recently (zolpidem and zopiclone). Zolpidem is one of these products and seems to be practically devoid of amnesiac effects and dependence potential, while showing a hypnotic efficacy at least equivalent to or even better than that of benzodiazepines [3, 8, 11]. This imidazopyridine of fast hypnotic action onset shortens the sleep onset latency, reduces the number of awakenings, increases the total duration of sleep and improves its quality.

However, the dissociation between beneficial and deleterious properties –i.e. the major advantage of such product– is uncertain, and therefore searching for products with a different mechanism of action is advisable. Some antihistamines have sedative properties and are effective in the treatment of sleep disorders. These well proven drugs are devoid of amnesiac, disinhibitory and addictive potential. Doxylamine succinate, an H1 antihistamine, has undergone several clinical trials where its efficacy against sleep disorders has been evidenced.

In a double-blind, crossover study, Rickels et al. [10] compared the efficacy of doxylamine (25 mg in the evening for one week) with that of placebo in 83 insomniac patients treated in private practice. Doxylamine 25 mg was significantly more effective than placebo in the patient’s own assessment of sleep quality and duration, awakening quality, and in physician’s overall assessment.

Sjoqvist and Lasagna [13] compared the hypnotic efficacy of doxylamine succinate at a single dose of 25 or 50 mg in the evening with that of placebo and that of secobarbital at doses of 100 and 200 mg. Both doxylamine at the doses of 25 and 50 mg and secobarbital at the dose of 200 mg proved significantly better than placebo in the main sleep parameters. Both doxylamine dosages were equivalent according to these criteria.

Also, Smith and Smith [14] showed that, in postoperative insomnia involving pain and sleep disturbances, doxylamine (25 mg) and paracetamol (1 g) combined had a better hypnotic effect than that obtained by each product alone.

In contrast with benzodiazepines, doxylamine (15 mg) did not reduce sleep stages 3 and 4 or REM sleep, and also had no residual effect, in healthy volunteers [4]. With regard to tolerance, doxylamine (15 mg) administered in the evening at bedtime was generally well tolerated [6]. The adverse events observed in these studies were mainly of neurosensorial type (basically residual sedation and nervousness), and less frequently anticholinergic (dry mouth and, more rarely, blurred vision or constipation). In summary, doxylamine succinate was effective in sleep onset latency [4], number of nocturnal awakenings [6], duration thereof [4], total sleep duration [6], and sleep quality [4, 6]. Also, on account of no or minimal residual effects, the patient could return to normal activity on the following day.

The objective of this multicenter, randomized, double-blind, three-way parallel-group study was to compare the efficacy and tolerance of doxylamine succinate (15 mg) with those of zolpidem tartrate (10 mg) and placebo in the treatment of common insomnia, with attention also drawn on withdrawal signs.

This trial conducted in 338 patients aged 18 to 70 years allowed, on the one hand, confirming the better hypnotic effect of doxylamine *vs.* placebo and, on the other hand, showing a similar efficacy of doxylamine and zolpidem. In addition, both doxylamine and zolpidem were well tolerated and no withdrawal syndrome was evidenced upon doxylamine discontinuation.

Doxylamine was better than placebo in almost all insomnia symptoms (sleep onset latency, sleep quality and duration, frequency of awakenings, state in the morning), and not different

from zolpidem in Spiegel's questionnaire items and global score. The better sleep quality provided by doxylamine and zolpidem persisted when active treatment was replaced by placebo. Thus, the patients' view on efficacy was significantly better one week after the end of active treatment, while no such variation was found after further placebo treatment in the third group.

The most frequent adverse events of doxylamine and zolpidem related directly to their properties. Thus, drowsiness and/or asthenia-fatigue were observed in 13.5% and 6.7% of doxylamine- and zolpidem-treated patients, respectively. Functional gastrointestinal disorders were more frequent under zolpidem (9.3%) as compared to placebo (7.3%) and doxylamine (7.2%).

Adverse event-related discontinuation was scarce, i.e. 2 patients each in the doxylamine and placebo groups, but up to 6 patients in the zolpidem group.

A favourable overall assessment of tolerance by the investigators after 2 weeks of treatment was obtained in 85% of cases.

Doxylamine led to a significantly improved Tyrer's questionnaire global score. While this questionnaire is concerned with benzodiazepine rather than antihistamine withdrawal, the absence of impairment under doxylamine fully supports the absence of a withdrawal syndrome with this drug. Similar studies with other antihistamines should confirm this result.

In the zolpidem group, a significantly increased score was obtained in 3 items out of 20 (feeling unreal, seeing or hearing things that are not really there, feeling faint), without significant variations in the global score.

Zolpidem at a daily dose of 10 mg has been thoroughly studied *vs.* placebo [5, 8, 12] and *vs.* benzodiazepines (triazolam [8, 11]) in insomniac patients. The former studies confirmed its superiority *vs.* placebo by clearly improving sleep quality, while the latter studies showed an efficacy comparable to benzodiazepines. Recently, two open-label studies were performed in insomniac patients treated with zolpidem 10 mg for 3 weeks: on the one hand, 1152 patients admitted to Neurology and Psychiatry Units (Biondi [1]) and, on the other hand, 651 patients evaluated by their treating physician (Cluydts [2]). Both studies showed fast improvement of sleep criteria.

Contrary to studies where sleep was assessed by means of objective and quantifiable criteria (polysomnography [4, 5, 8]), a subjective assessment (Spiegel's questionnaire) was chosen here. Indeed, the patient's own assessment is extremely important in this type of condition. Spiegel's questionnaire allows both an overall and a detailed evaluation of sleep. Other sleep efficacy criteria may be used, such as visual analogue scales [1, 8, 11], to assess the same parameters: sleep onset latency, sleep total duration and quality, frequency of nocturnal awakenings and dreams, and state in the morning.

The frequency of adverse events did not differ significantly in the 2 active groups and in the placebo group. The main side effects of zolpidem, well-known and present in studies [1, 2, 3, 5, 8, 11, 12] and including drowsiness, dizzy spells, asthenia, headache, nausea and vomiting, were also observed in our study. With doxylamine, drowsiness, dry mouth and headache were the most frequent adverse events found in this study. Tolerance was considered to be good in all the studies conducted with the 2 active substances, including this one, by approximately 85% of patients.

Follow-up (3 to 7 days) failed to evidence any withdrawal syndrome with doxylamine or zolpidem. Sudden discontinuation of doxylamine also did not lead to withdrawal signs in Lemoine's study [6]. In another study (Herrmann [5]), no rebound effect of zolpidem was found

during the week following a 15-day treatment. In addition, Monti [8] showed the reappearance of insomnia with triazolam, but not with zolpidem or placebo, during the 3-night follow-up performed after 27 nights of active treatment. Likewise, Fleming [3] showed the absence of rebound effect with zolpidem, in contrast with another benzodiazepine (flurazepam).

CONCLUSION

This trial confirmed the efficacy and good tolerance of doxylamine, administered by oral route at the dose of 15 mg (1 tablet) in the evening at bedtime for 2 weeks, as compared to placebo. Also evidenced was an efficacy and tolerance comparable to zolpidem (administered at a daily dose of 10 mg). Over the last few years, zolpidem has been considered a molecule of choice in symptomatic treatment of insomnia. None of these two treatments seem to induce a withdrawal syndrome after 15-day treatment. Consequently, the administration of doxylamine or zolpidem at these dosages is recommended for the treatment of transient insomnia.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the investigators who participated in this study:

étude : Dr Allain (Saint-Denis) ; Dr Amsellem (Valenton) ; Dr Angeli (Villejuif) ; Dr Azoulay (Savigny-sur-Orge) ; Dr Bandet (Chatillon-sur-Thouet) ; Dr Bariaud (Limoges) ; Dr Basquin (Epinay-sur-Seine) ; Dr Bellaiche (Paris) ; Dr Berger (Paris) ; Dr Bertin (Villemoisson-sur-Orge) ; Dr Bosoni (Paris) ; Dr Bourven (Saint-Denis) ; Dr Cajfinger (Verneuil-sur-Seine) ; Dr Chelly (Ablon) ; Dr Chiche (Saint-Brice-sous-Forêt) ; Dr Cohen (Saint-Ouen) ; Dr Cohen-Bacry (L'Hay-les-Roses) ; Dr Dahan (Aulnay-sous-Bois) ; Dr Delbecq (Paris) ; Dr Del Coastal (Montmorency) ; Dr Dominault (Faye-l'Abbesse) ; Dr Dupont (Saint-Denis) ; Dr Fargeaud (Aix-sur-Vienne) ; Dr Fievre (Argenton-l'Église) ; Dr Fontaine (Nieul) ; Dr Fort (Parthenay) ; Dr Gabirot (Chiche) ; Dr Gautier (Chatillon-sur-Thouet) ; Dr Gerbaud (Chef-Boutonne) ; Dr Guerrin-Courtinat (La Peyratte) ; Dr Addad (Bourg-la-Reine) ; Dr Haggege (Pierrefitte-sur-Seine) ; Dr Halmenschlager (Paris) ; Dr Hannoun (Les Lilas) ; Dr Huet (Villeneuve-le-Roi) ; Dr Jacquinet (Limoges) ; Dr Jalmain (Montmagny) ; Dr Jamilloux (Limoges-Landouge) ; Dr Kichelewski (Saint-Ouen) ; Dr Labyod (Arcueil) ; Dr Lacoste (Paris) ; Dr Lahmi (Montreuil) ; Dr Leclerc-Ome (Maisons-Alfort) ; Dr Legouge (Villeneuve-le-Roi) ; Dr Le Roy (Saint-Denis) ; Dr Marquet (Saint-Varent) ; Dr Maupeu (Poitiers) ; Dr Migliorini (Saint-Just-le-Martel) ; Dr Naniche (Clichy) ; Dr Nataf (Saint-Denis) ; Dr Nouaille (Aix-sur-Vienne) ; Dr Pradeau (Limoges) ; Dr Prat (Limoges) ; Dr Pujade (Paris) ; Dr Ragot (Nexon) ; Dr Rebot (Epinay-sur-Orge) ; Dr Repiquet (Savigny-sur-Orge) ; Dr Robin (Soulignac) ; Dr Rouchaud (Couzeix) ; Dr Scimeca (Maison-Alfort) ; Dr Serrero (Chilly-Mazarin) ; Dr Simeau (Montmagny) ; Dr Sultan (Massy) ; Dr Thomas (Saint-Denis) ; Dr Toubiana (Montigny-les-Cormeilles) ; Dr Villemant (Montmagny).

REFERENCES

1. BIONDI F., CASADEI G.L. Results of a multicenter trial with the hypnotic zolpidem in 1152 insomniac patients. *Curr. Ther. Res.* 1994 ; 55 : 262-274.
2. CLUYDTS R.J., DE ROECK J.M. A three week multicenter general practitioner study of zolpidem in 651 patients with insomnia. *Acta Therapeutica* 1993 ; 19 : 73-91.
3. FLEMING J., MOLDOFSKY H., WALSH J.K. et coll. Comparison of the residual effects and efficacy of short term zolpidem, flurazepam and placebo in patients with chronic insomnia. *Clin. Drug Invest.* 1995 ; 9 : 303-313.
4. HAUSSER-HAUW C., FLEURY B., SCHECK F., PELLO J.Y., LEBEAU B. Effet sur l'architecture du sommeil et effet résiduel d'une prise unique de 15 mg de doxylamine chez le patient volontaire sain. *Sem. Hôp. Paris* 1995 ; 71, 23-24 : 742-750.
5. HERRMANN W.M., KUBICKI S.T., BODEN S., EICH F.X., ATTALI P., COQUELIN J.P. Pilot controlled double-blind study of the hypnotic effects of zolpidem in patients with chronic « learned » insomnia : psychometric and polysomnographic evaluation. *J. Intern. Med. Res.* 1993 ; 21, 306-322.
6. LEMOINE P., SCHECK F., PELLO J.Y. Absence de signes de sevrage lors de la discontinuation d'un traitement par doxylamine. Une étude contrôlée versus placebo. *Sem. Hôp. Paris* 1995 ; 71, 23-24 : 751-760.
7. LEPEINE J.P., BOYER P., REIN W., DREYFUS J.F. A French national survey of tranquilizers users. VII European Symposium on Psychiatric Epidemiology and Social Psychiatry, Zürich, 1992.
8. MONTI J.M., ATTALI P., MONTI D., ZIPFEL A., DE LA GICLAIS B., MORSELLI P.L. Zolpidem and rebound insomnia - A double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994 ; 27 : 166-175.
9. PELISSOLO A., BISSEURBE J.C. Dépendance aux benzodiazépines. *L'Encéphale* 1994, 20 : 147-157.
10. RICKELS K., GINSBERG J., MORRIS R.J. et coll. Doxylamine succinate in insomniac family practice patients ; a double-blind study. *Curr. Ther. Res.* 1984 ; 35 : 532-540.
11. ROSENBERG J., AHLSTROM F. Randomized, double blind trial of zolpidem 10 mg versus triazolam 0.25 mg for treatment of insomnia in general practice. *Scand. J. Primary Health Care* 1994 ; 12 : 88-92.
12. SCHAFER M.B., ROTH T., VOGEL G.W., WALSH J.K. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J. Clin. Psychiatry* 1994 ; 55 : 192-199.
13. SJÖQVIST F., LASAGNA L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1967 ; 8 : 48-54.
14. SMITH G.M., SMITH P.H. Effect of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985 ; 37 : 549-557.

EFFICACITÉ COMPARATIVE DE LA DOXYLAMINE (15 mg) ET DU ZOLPIDEM (10 mg) DANS LE TRAITEMENT DE L'INSOMNIE COMMUNE

Une étude contrôlée *versus* placebo

B. SCHADECK¹, M. CHELLY²,
D. AMSELLEM³, A. COHEN⁴,
P. PERAUDEAU⁵, F. SCHECK⁵

SCHADECK B., CHELLY M., AMSELLEM D., COHEN A., PERAUDEAU P., SCHECK F. — Efficacité comparative de la doxylamine (15 mg) et du zolpidem (10 mg) dans le traitement de l'insomnie commune. Une étude contrôlée *versus* placebo.
Sem Hôp Paris 1996 ; 72 : n° 13-14, 428-439.

SCHADECK B., CHELLY M., AMSELLEM D., COHEN A., PERAUDEAU P., SCHECK F. — Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study. (*In French*).
Sem Hôp Paris 1996 ; 72 : n° 13-14, 428-439.

RÉSUMÉ : Cet essai multicentrique, randomisé réalisé en double-aveugle avec 3 groupes parallèles, a comparé l'efficacité et la tolérance de la doxylamine par rapport au zolpidem et à un placebo dans le traitement de l'insomnie commune. Ont été inclus dans cette étude 338 patients insomniiques ambulatoires des deux sexes, âgés de 18 à 73 ans. Ces patients ont reçu chaque soir de J1 à J15 soit 15 mg de doxylamine, soit 10 mg de zolpidem, soit du placebo, puis tous un placebo de J15 à J22. L'efficacité a été évaluée principalement à partir des données obtenues à J1, J15 et J22 sur le questionnaire de Spiegel. La doxylamine et le zolpidem se sont montrés significativement supérieurs au placebo sur tous les critères de sommeil du questionnaire de Spiegel, excepté l'item « rêves ». Aucune différence n'a été observée sur le score global et sur chacun de ces items entre la doxylamine et le zolpidem. L'efficacité globale était jugée

SUMMARY : A multicenter, randomized, double-blind, three-way parallel-group study was conducted to compare the efficacy and safety of doxylamine *versus* zolpidem and a placebo for the treatment of common insomnia. Three hundred thirty-eight outpatients of either sex aged 18 to 73 years were included. All patients had insomnia. Patients took 15 mg doxylamine, 10 mg zolpidem, or a placebo in the evening from D1 through D15, then a placebo in the evening from D16 to D22. Efficacy was evaluated mainly based on Spiegel's questionnaire scores on D1, D15, and D22. Doxylamine and zolpidem were better than the placebo for all sleep items except « dreams ». No differences were seen between doxylamine and zolpidem for the global score or any of the individual items. Global efficacy as rated by the investigator and by the patients was better for doxylamine and zolpidem than for the placebo, with no signifi-

meilleure par l'investigateur et le patient avec la doxylamine et le zolpidem qu'avec le placebo, sans différence significative entre les deux traitements actifs. La tolérance a été jugée bonne par 85,6 % des patients et 30,2 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable (différence non significative entre les trois groupes). Seulement 10 patients (3,0 %) ont arrêté prématulement l'essai pour intolérance : 2 (1,8 %) sous doxylamine, 2 (1,9 %) sous placebo et 6 (5,1 %) sous zolpidem. Par ailleurs, aucun des deux traitements actifs n'a induit de syndrome de sevrage, le score total et le score de la plupart des items de Tyrer n'ayant pas été significativement différents entre les 3 groupes de traitement. La doxylamine est un hypnotique dont l'efficacité est comparable à celle du zolpidem, molécule de référence, dans le traitement des insomnies.

MOTS-CLÉS : Insomnie. — Doxylamine. — Zolpidem.

cant difference between these two drugs. Tolerability was rated «good» by 85.6% of patients, and 30.2% of patients had at least one adverse event (with no significant differences between the three groups). Of the 10 patients (3.0%) who dropped out of the study because of adverse events, two (1.8%) were on doxylamine, two (1.9%) on the placebo, and six (5.1%) on zolpidem. Neither of the two active drugs gave rise to withdrawal symptoms and there were no significant differences between the three groups regarding the total score or the scores for most of the individual items of Tyrer's scale. The efficacy of doxylamine in insomnia compares favorably with that of zolpidem, the reference compound.

Dió luces
a síndro
de abstinen
cia.

KEY-Words : Insomnia. — Doxylamine. — Zolpidem.

INTRODUCTION

Au cours des vingt dernières années, les benzodiazépines ont supplplanté les barbituriques dans le traitement de l'insomnie, du fait de leur plus grande sécurité d'emploi. L'utilisation des benzodiazépines à long terme n'est cependant pas dénuée d'inconvénients, notamment chez les personnes âgées : risque de somnolence diurne avec troubles de la mémoire, risque traumatique (chutes) et risque respiratoire nocturne (syndrome d'apnées du sommeil). De plus, la possibilité d'induire une dépendance avec l'apparition d'un syndrome de sevrage n'est pas négligeable [7, 9]. D'autres molécules hypnotiques non benzodiazépiniques ont donc été développées, parmi lesquelles le zolpidem, imidazopyridine à action hypnotique rapide, qui raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité. Le zolpidem à la posologie de 10 mg par jour semble dénué d'effet amnésiant et de potentiel de dépendance mais son utilisation peut néanmoins entraîner la survenue d'événements indésirables tels que somnolence, sensations vertigineuses, cauchemars, épisodes confusionnels...

Le succinate de doxylamine (Donormyl®) est un anti-histaminique anti-H1 dont l'effet hypnotique a été démontré depuis plus de 20 ans. Sjöqvist et Lasagna ont ainsi montré que 25 ou 50 mg par jour de succinate de doxylamine avaient une activité supérieure à celle 100 mg de sécobarbital et une activité pratiquement équivalente à celle de 200 mg [13].

Ces constatations ont ensuite été confirmées par les travaux d'autres auteurs [4, 10, 14]. Commercialisé dans plusieurs pays, en France, aux Etats-Unis et en Allemagne, le succinate de doxylamine constitue une alternative satisfaisante aux benzodiazépines, eu égard à sa bonne tolérance et il respecte l'architecture du sommeil chez le volontaire sain [4]. Le présent essai avait pour but de comparer l'efficacité et la tolérance du succinate de doxylamine (à la dose de 15 mg par jour) à celles du zolpidem (10 mg par jour) et d'un placebo avec la recherche d'un éventuel syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

PATIENTS ET MÉTHODES

Devraient être sélectionnés par des médecins généralistes sous la coordination d'un neurologue des patients ambulatoires présentant une insomnie pour participer à cet essai multicentrique randomisé et réalisé en double aveugle sur trois groupes parallèles. Le protocole de l'essai a préalablement reçu un avis favorable du Comité Consultatif pour la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière et le consentement éclairé écrit de tous les patients a été recueilli préalablement à leur inclusion. L'essai a par ailleurs été mené dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques.

Pour pouvoir être inclus, les patients ambulatoires âgés de 18 à 70 ans, devaient présenter une insomnie depuis plus d'un mois et répondant à au moins trois



Fig. 1. — Schéma chronologique de l'essai.

Fig. 1. — Flow-chart of the study.

Procédures	V1 (J1)	Période 1 (de J1 à J14)	V2 (J15 ± 3)	Période 2 (de J15 à J21)	V3 (J22 ± 3)
Prise du traitements de l'essai (le soir au coucher)		Double aveugle (doxylamine 15 mg ou zolpidem 10 mg ou placebo)		Simple aveugle (placebo)	
Interrogatoire et examen clinique par l'investigateur	*		*		*
Évaluation chaque matin du sommeil et du réveil et de la tolérance par le patient (carnet d'auto-évaluation)					
Évaluation de l'efficacité (Questionnaire de Spiegel) par le patient	*		*		*
Recherche d'un syndrome de sevrage (Questionnaire de Tyrer) par le patient	*		*		*
Évaluation globale de l'efficacité et de la tolérance par l'investigateur par le patient			*		*

des symptômes suivants, ces critères devant être présents au moins une nuit sur deux : délai d'endormissement supérieur ou égal à 30 minutes, durée subjective du sommeil inférieure à 6 heures, deux réveils au minimum au cours de la nuit, réveil trop précoce d'au moins deux heures par rapport à l'heure souhaitée, sensation de fatigue au terme de la nuit de sommeil. Ne pouvaient être inclus les patients présentant une insomnie de cause organique ou externe ou rebelle aux hypnotiques classiques aux doses maximales préconisées, traités par psychotropes, psychostimulants ou médicaments ayant des effets dépresseurs centraux, présentant des contre-indications aux anti-histaminiques et/ou aux atropiniques et/ou au zolpidem, ou ayant pris un hypnotique dans la semaine précédant l'inclusion. Le schéma général de l'essai est fourni sur la figure 1.

Une première consultation permettait de vérifier l'adéquation des caractéristiques du patient aux critères d'éligibilité de l'essai. Après un interrogatoire et un examen clinique, chaque patient remplissait un questionnaire de Spiegel sur le sommeil de la nuit précédente. Ce questionnaire fournissait des renseignements sur le délai d'endormissement, la qualité et la durée totale du sommeil, la fréquence des réveils nocturnes, des rêves et l'état le matin.

Chaque patient remplissait également un questionnaire de Tyrer (destiné à l'évaluation d'un éventuel syndrome de sevrage) et comportant un interrogatoire sur 20 symptômes subjectifs.

Les patients éligibles étaient alors randomisés et recevaient en double insu la doxylamine (15 mg/j), le zolpidem (10 mg/j) ou un placebo. Le traitement, à commencer le soir même, était prescrit pour deux semaines à raison d'une gélule par jour, à prendre 1/2 heure avant le coucher, et un carnet d'auto-évaluation du sommeil, à remplir chaque matin dans l'heure qui suivait le lever, était remis au patient. Une 2^e consultation (J15 ± 3) permettait l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance, au moyen de l'interrogatoire, d'un questionnaire de Spiegel et d'un questionnaire de Tyrer remplis par le patient, du recueil de l'évaluation globale de l'efficacité et de la tolérance par le médecin et le patient, ainsi que des données recueillies dans le carnet d'auto-évaluation.

Le traitement pour la 2^e période (placebo prescrit en simple aveugle pour une semaine) était alors remis au patient ainsi qu'un second carnet d'auto-évaluation. La survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage était recherchée lors de la 3^e consultation (J22 ± 3) au moyen du questionnaire de Spiegel et du questionnaire de Tyrer.

Le critère de jugement principal de l'efficacité était l'évolution du score global du questionnaire de Spiegel entre J1 et J15. Ont également été étudiés l'évolution de chacun des items du questionnaire de Spiegel, le jugement sur l'efficacité globale porté par le médecin (échelle verbale à 4 points, de 1 : « excellente », à 4 : « mauvaise ») et par le patient (échelle verbale à 5 points, de 1 : « très mauvaise », à 5 : « excellente ») ainsi que l'évolution des items de sommeil évalués par le patient chaque matin dans le carnet d'auto-évaluation.

La tolérance a été évaluée par l'investigateur (échelle verbale à 4 points, de « excellente », à « mauvaise ») et par le patient (présence d'effets indésirables : « oui » ou « non ») et les événements indésirables ont été décrits. Leur fréquence et celle des arrêts de traitement pour intolérance ont été comparées entre les 3 groupes de traitement.

L'analyse de la variation entre J15 et J22 du score global du questionnaire de Tyrer et des scores par item avait pour but de rechercher la survenue d'un éventuel syndrome de sevrage sous chaque traitement.

L'analyse de l'efficacité a été effectuée en intention de traitement sur la totalité des patients randomisés et ayant au moins une donnée après la prise du traitement. L'analyse de la tolérance a porté sur l'ensemble des patients randomisés et ayant pris au moins une fois le traitement.

Les variables quantitatives ont été testées par des analyses de variance. Les variables qualitatives binaires mesurées dans les trois groupes ont été comparées par les tests du Chi 2 ou de Fisher exact. Les variables qualitatives ordonnées ont été analysées par le test de Kruskal-Wallis pour les comparaisons globales des 3 groupes de traitement et par le test de Wilcoxon pour les comparaisons deux à deux réalisées en cas de différence globalement significative (« rank sum test ») et pour les comparaisons intra-groupe (« signed rank test »). La méthode de Bonferroni-Holm a été utilisée pour analyser les comparaisons multiples. Les comparaisons deux à deux (doxylamine *versus* placebo et doxylamine *versus* zolpidem) ont été faites au seuil de 2,5 % pour la différence la plus importante et au seuil de 5 % pour la suivante.

RÉSULTATS

Caractéristiques des patients

Trois cent trente-huit patients insomniaques ont été sélectionnés par 66 médecins de pratique libérale. Les caractéristiques démographiques des patients et de l'histoire de la maladie figurent sur le tableau I. Elles ne différaient pas significativement entre les 3 groupes à l'inclusion. Les patients étaient âgés de 18 à 73 ans ($45,9 \pm 14,1$ ans). Une nette prépondérance féminine a été notée (74 %).

Pour l'ensemble de la population, le délai d'endorfissement était supérieur ou égal à 30 minutes dans 92,6 % des cas, la durée moyenne de sommeil était inférieure ou égale à 6 heures pour 97,0 % des patients, 93,2 % d'entre eux présentaient au moins deux réveils nocturnes et 49,6 % des patients se réveillaient au moins 2 heures avant l'heure souhaitée. Une sensation de fatigue au réveil était par ailleurs présente chez 94,7 % des patients et un traitement hypnotique avait été pris antérieurement par 54,1 % des patients. Les caractéristiques de l'insomnie étaient similaires à l'inclusion dans les trois groupes (tableau I).

Respectivement 3, 4 et 5 patients ont été inclus dans les groupes doxylamine, placebo et zolpidem malgré des déviations par rapport au protocole : violations mineures des critères d'éligibilité (10 cas), prescription d'un traitement interdit à J1 (3 cas), absence de sevrage d'une semaine d'un traitement hypnotique avant le début de l'essai (2 cas) (certains patients ayant présenté plusieurs écarts au protocole).

Déroulement de l'essai Desarrollo del ensayo

Période en double aveugle (J1-J15)

Trente des 338 patients inclus (8,9 %) sont sortis d'essai avant J15, principalement pour inefficacité ou intolérance (tableau II). Les taux de sortie d'essai ne différaient pas significativement entre les 3 groupes. Il s'agissait de 7 patients (6,3 %) sous doxylamine contre 12 (11,0 %) sous zolpidem et 11 (9,3 %) sous placebo. Le délai entre la visite d'inclusion et la fin de la première période (J15) a été respecté dans 97,6 % des cas et 9,8 % des patients ont pris un traitement interdit au cours de cette période.

Évaluation de l'efficacité

EFICACIA < Tabla 3 Figura 2

Les résultats de l'analyse de l'efficacité sont détaillés sur le tableau III. Le score global du questionnaire de Spiegel s'est amélioré de façon significative et similaire entre J1 et J15 sous doxylamine et sous zolpidem, les variations étant significativement plus fortes que sous placebo (fig. 2). Pour chacun des items du questionnaire de Spiegel, à part la fréquence des rêves, la doxylamine s'est montrée significativement supérieure au placebo et aucune différence significative n'a été observée entre la doxylamine et le zolpidem sur aucun de ces critères.

Les analyses effectuées à partir des données des cahiers d'auto-évaluation des patients ont globalement donné des résultats similaires. Une amélioration très significative a été notée au sein des groupes doxylamine et zolpidem tant pour le score global que pour chacun des items ($p = 0,0001$ pour toutes les comparaisons), les deux traitements actifs ayant dans l'ensemble une efficacité similaire.

TABLEAU I. — Caractéristiques des patients à l'inclusion.
TABLE I. — Characteristics of patients at inclusion.

Caractéristiques	Doxylamine (n = 111)	Placebo (n = 109)	Zolpidem (n = 118)	p
Sexe				
Masculin	35 31,5 %	28 25,6 %	25 21,2 %	
Féminin	76 68,5 %	81 74,4 %	93 78,8 %	NS
Age (ans)				
Moyenne ± écart-type	44,3 ± 13,5	46,8 ± 14,5	46,7 ± 14,1	NS
Poids (kg)				
Moyenne ± écart-type	67,0 ± 13,3	63,3 ± 12,0	66,0 ± 13,7	NS
Insomnie				
Nombre de patients (n %)				
Délai d'endormissement ≥ 30 min	103 92,8 %	100 91,7 %	110 93,2 %	NS
Durée du sommeil < 6 h	107 96,4 %	103 95,4 %	117 99,2 %	NS
Nombre de réveils minimum ≥ 2	105 94,6 %	105 96,3 %	105 89,0 %	NS
Réveil trop précoce ≥ 2 h/heure souhaitée	53 47,7 %	55 50,9 %	59 50,0 %	NS
Sensation de fatigue au réveil	104 93,7 %	105 96,3 %	111 94,1 %	NS
Traitements hypnotiques antérieurs	55 49,5 %	61 56,0 %	67 56,8 %	NS
Score global du Spiegel				
Moyenne ± écart-type	15,0 ± 3,2	15,0 ± 3,0	15,5 ± 3,1	NS
Score global du Tyrer				
Moyenne ± écart-type	6,4 ± 4,3	7,3 ± 5,4	6,4 ± 4,2	NS

NS : différence non significative.

TABLEAU II. — Causes de sortie d'essai.
TABLE II. — Reasons for premature study withdrawals.

Sorties d'essai	Doxylamine (n = 111)	Placebo (n = 109)	Zolpidem (n = 118)	p
Première période (J1-J15)				
Sous traitement				
Nombre de sorties d'essai	7 6,3 %	12 11,0 %	11 9,3 %	
Motifs de sortie *				
Guérison	1	0	0	
Inefficacité	5*	7	5	
Intolérance	1	3	5	
Retrait du consentement	0	1	0	
Patient non coopérant	1*	0	0	
Perdu de vue	0	1	1	
Deuxième période (J15-J22)				
Sous placebo				
Nombre de sorties d'essai	5 4,8 %	1 1,0 %	2 1,9 %	
Motifs de sortie				
Guérison	0	0	1	
Inefficacité	4	1	0	
Perdu de vue	1	0	1	

* un patient avait présenté 2 motifs de sorties d'essai.

TABLEAU III. — Analyse de l'efficacité à J15 (questionnaire de Spiegel et évaluation globale).
 TABLE III. — Analysis of efficacy on D15 (Spiegel's questionnaire and overall assessment).

	Doxylamine (D)	Placebo (P)	Zolpidem (Z)	D vs P	p D vs Z
Questionnaire de Spiegel (Moyenne ± écart-type)	(n = 111)	(n = 109)	(n = 118)		
Variation du score global	6,0 ± 5,0	3,5 ± 4,7	6,0 ± 4,8	p = 0,0002	NS
Variation par item					
Délai d'endormissement	1,0 ± 1,3	0,5 ± 1,4	1,1 ± 1,2	p = 0,02	NS
Qualité du sommeil	1,3 ± 1,2	0,7 ± 1,3	1,4 ± 1,2	p = 0,004	NS
Durée du sommeil	1,0 ± 1,0	0,6 ± 0,9	1,0 ± 0,9	p = 0,02	NS
Fréquence des réveils nocturnes	1,2 ± 1,3	0,7 ± 1,1	1,0 ± 1,3	p = 0,009	NS
Fréquence des rêves	0,6 ± 1,3	0,3 ± 1,3	0,5 ± 1,2	NS*	NS*
État le matin	1,0 ± 1,1	0,6 ± 0,9	1,0 ± 1,2	p = 0,006	NS
Évaluation globale de l'efficacité (Moyenne ± écart-type)	(n = 111)	(n = 106)	(n = 117)		
par l'investigateur**	2,4 ± 1,0	3,0 ± 0,9	2,3 ± 0,9	p = 0,0001	NS
par le patient***	3,4 ± 1,0	2,8 ± 1,0	3,5 ± 1,0	p = 0,0001	NS

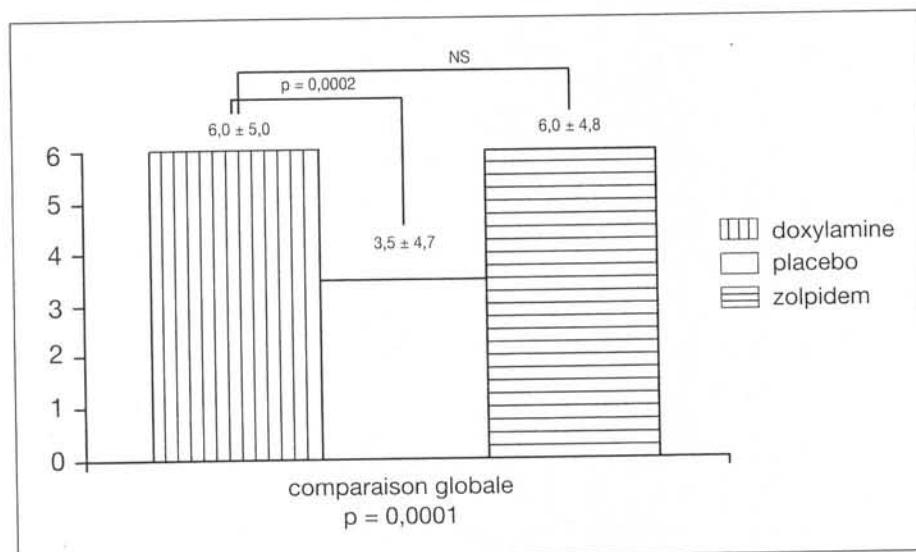
D : doxylamine ; P : placebo ; Z : zolpidem

NS : différence non significative

* différence globalement non significative entre les 3 groupes

** : scores obtenus sur une échelle verbale à 4 points : de 1 (excellente) à 4 (mauvaise)

*** : scores obtenus sur une échelle verbale à 5 points : de 1 (très mauvaise) à 5 (excellente)



* une différence élevée entre les scores J1 et J15 signifie une amélioration importante.

* a larger difference between J1 and D 15 indicates greater efficacy.

L'efficacité évaluée de façon globale par l'investigateur et par le patient a également montré une supériorité significative de la doxylamine sur le placebo ($p = 0,0001$) et l'absence de différence significative entre doxylamine et zolpidem (fig. 3). Les scores moyens d'efficacité globale dans les groupes doxylamine, placebo et zolpidem étaient respectivement de $2,4 \pm 1,0$; $3,0 \pm 0,9$ et $2,3 \pm 0,9$ pour l'évaluation par l'investigateur et $3,4 \pm 1,0$; $2,8 \pm 1,0$ et $3,5 \pm 1,0$ pour l'évaluation par le patient.

Le pourcentage de patients prêts à poursuivre le traitement par doxylamine après la fin de l'essai était de 65,8 % : il était significativement supérieur ($p < 0,001$) à celui obtenu sous placebo (41,0 %) et non significativement différent de celui du zolpidem (70,1 %).

Évaluation de la tolérance

L'évaluation globale de la tolérance faite par les investigateurs (en aveugle) après 2 semaines de traitement a été très favorable. La tolérance a ainsi

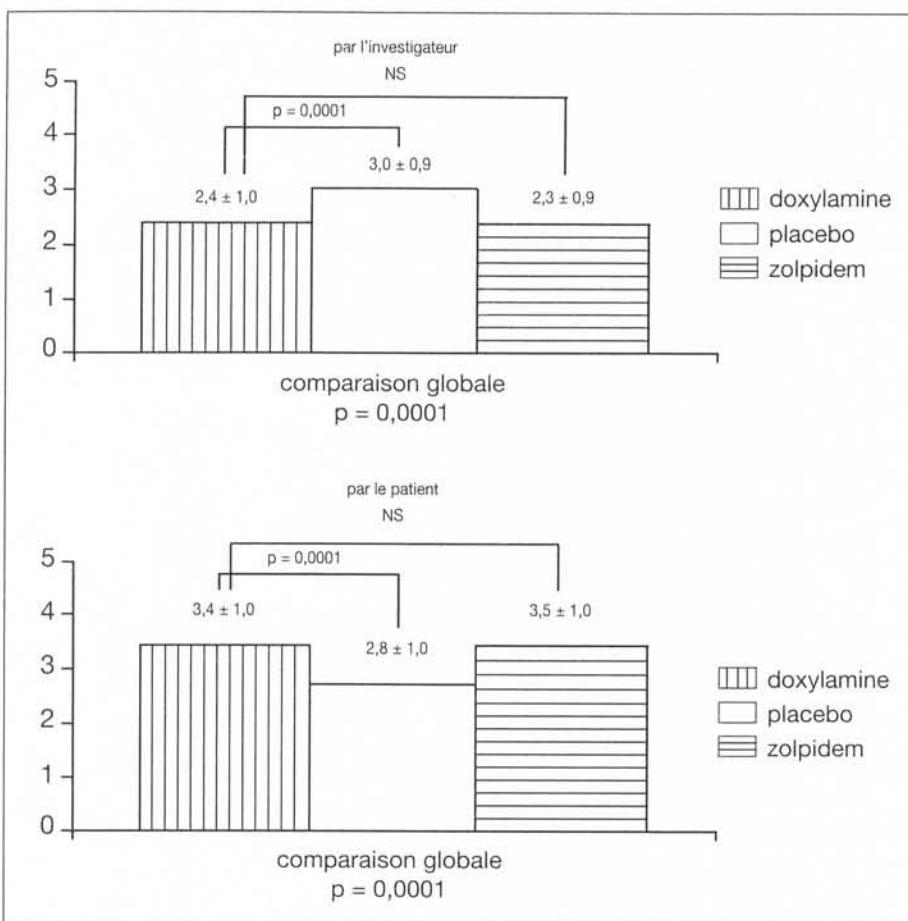


Fig. 3. — Évaluation globale de l'efficacité par l'investigateur et par le patient : scores globaux d'efficacité à J15.*

Fig. 3. — Overall assessment of efficacy by the investigator and by the patient: global efficacy scores on D15.*

* scores obtenus sur une échelle verbale : en 4 points pour l'investigateur : de 1 (excellent) à 4 (mauvaise) (un score faible signifie une efficacité importante) ; en 5 points pour le patient : de 1 (très mauvaise) à 5 (excellents) (un score élevé signifie une efficacité importante).

* scores on a four-point semantic scale for the investigator (1: excellent; 4: poor; lower scores indicate greater efficacy); and a five-point semantic scale for the patient (1: very poor; 5: excellent; higher scores indicate greater efficacy).

été jugée « bonne » ou « excellente » pour 85,6 % des patients ayant reçu la doxylamine, 87,7 % pour le placebo et 86,3 % pour le zolpidem. La différence entre les trois groupes de traitement n'était pas significative.

La tolérance évaluée par le patient quotidiennement dans le carnet d'auto-évaluation (en réponse à la question « Pensez-vous que le médicament que vous avez pris a provoqué des effets indésirables ? ») se présentait en terme comparable et ne différait pas significativement entre les 3 groupes, avec une réponse positive chez 38,7 % des patients sous doxylamine contre 31,4 % sous zolpidem et 28,4 % sous placebo.

Un ou plusieurs événements indésirables sont survenus au cours de cette période chez 101 patients (30,2 %) dont 10 (3 %) ont interrompu l'essai pour intolérance : 40 patients (36,0 %) dans le groupe doxylamine, 28 (26,2 %) dans le groupe placebo et 33 (28,2 %) dans le groupe zolpidem. La fréquence des événements indésirables n'était pas

significativement différente entre les trois groupes. Le nombre d'événements indésirables était de 48 sous doxylamine, 46 sous zolpidem et 38 sous placebo (certains patients ayant présenté plusieurs événements). Les événements indésirables les plus fréquents étaient d'ordre gastro-intestinal (9,3 %), sédatif (9,0 %) ou anticholinergique (6,9 %) (tableau IV). Deux patients (1,8 %) du groupe doxylamine sont sortis d'essai pour intolérance entre J1 et J15 contre 2 (1,9 %) du groupe placebo et 6 (5,1 %) du groupe zolpidem (différence non significative). La description des causes de sortie chez ces 10 patients figure dans le tableau IV.

Période en simple aveugle sous placebo (J15-J22)

Durant cette seconde période entre J15 et J22, l'ensemble des patients était traité par un placebo et 8 patients (2,6 %) sur les 308 restants à la fin de la première période sont sortis d'essai, principalement pour inefficacité (tableau II). Les taux de sortie d'essai ne différaient pas significativement entre les 3 groupes.

TABLEAU IV. — Événements indésirables à J15.
TABLE IV. — Adverse events on D15.

Type d'événement	Doxytlamine (n = 111)		Placebo (n = 107)		Zolpidem (n = 117)	
Sédatif	15	13,5 %	16	6,6 %	19	6,7 %
Somnolence	12		4		5	
Asthénie	1		2		3	
Fatigue	2		0		1	
Gastro-intestinal	8	7,2 %	8	7,3 %	11	9,3 %
Douleurs abdominales	2		5		2	
Nausées	3		2		7	
Vomissements	0		0		2	
Diarrhées	2		1		0	
Pyrosis	0		1		0	
Autres	1		2		1	
Anticholinergique	9	8,1 %	6	6,6 %	8	6,8 %
Sécheresse buccale	8		4		7	
Dysurie	1		0		0	
Palpitations	0		2		1	
Divers	17	15,3 %	17	15,9 %	18	15,4 %
Céphalalgie	9		5		7	
Vertige/Etourdissement	2		4		4	
Autres	6		8		7	
Nombre d'arrêts de traitement	2	1,8 %	2	1,9 %	6	5,1 %
Causes d'arrêt	– céphalée, nausée, diarrhée – somnolence		– douleur abdominale, étourdissement – nervosité		– céphalée, nausée, somnolence – nausée, vertige – nausée, somnolence – asthénie, vomissement – anxiété, colite – vertige	

L'analyse de la variation du score global du questionnaire de Tyrer entre J15 et J22 a montré une diminution significative dans les groupes doxylamine et placebo (respectivement $p = 0,048$ et $p = 0,005$), mais pas dans le groupe zolpidem (fig. 4). La différence entre les trois groupes de traitement n'était pas significative.

L'analyse des réponses aux 20 items du questionnaire de Tyrer n'a montré aucune variation significative sur aucun des items entre J15 et J22 dans le groupe doxylamine (tableau V). Dans le groupe zolpidem, une augmentation significative a été notée pour « le sentiment d'irréalité » ($p = 0,04$), « le sentiment de voir ou d'entendre des choses qui n'existent pas » ($p = 0,001$) et « la sensation de perdre connaissance » ($p < 0,0005$). Dans le groupe placebo, une diminution significative a été notée pour « les troubles de la mémoire » ($p = 0,01$) et « la sensation de fourmillements ou picotements » ($p = 0,01$). La seule différence significative entre les 3 groupes de traitement portait sur « les troubles de l'appétit », moins fréquents sous doxylamine que sous zolpidem ($p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes pour les autres symptômes.

Le score global du questionnaire de Spiegel a augmenté significativement de J1 à J22 pour chacun des 3 groupes ($p = 0,0001$), sans qu'il n'y ait de différence significative entre eux.

La variation observée entre J15 et J22 pour l'évaluation globale de l'efficacité réalisée par le patient était significative dans les groupes doxylamine et zolpidem ($p = 0,0001$) mais pas dans le groupe placebo.

Ainsi au total, il n'a pas été observé de variation d'aucun des symptômes pouvant évoquer un syndrome de sevrage à l'arrêt de la doxylamine. Trois variations significatives de symptômes pouvant évoquer un syndrome de sevrage ont été notés sous zolpidem (« sentiment d'irréalité », « sensation de perdre connaissance » et « troubles de la perception visuelle et auditive »).

DISCUSSION

Au cours des 20 dernières années, les benzodiazépines ont supplanté les barbituriques dans le traitement de l'insomnie, de par leur plus grande

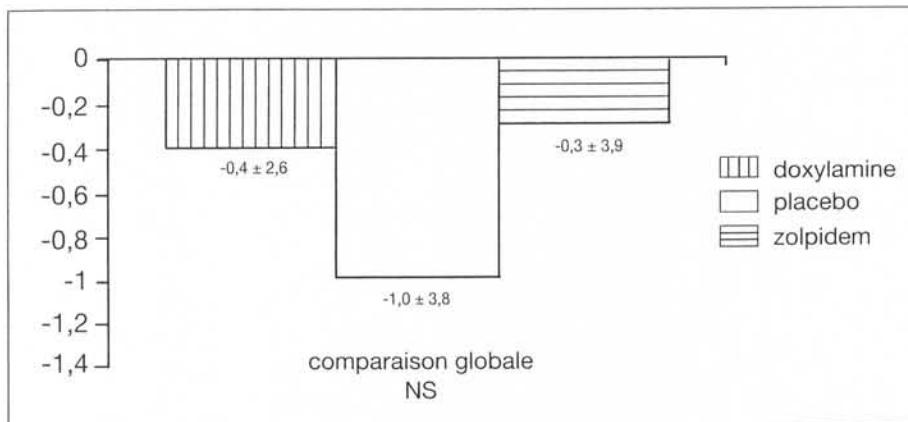


Fig. 4. — Recherche d'un éventuel syndrome de sevrage : questionnaire de Tyrer ; différence des scores globaux entre J15 et J22.

Fig. 4. — Detection of withdrawal symptoms using Tyrer's questionnaire: difference between global scores on D15 and D22.

TABLEAU V. — Questionnaire de Tyrer (variation entre J15 et J22).
TABLE V. — Tyrer's questionnaire (change between D15 and D22).

Paramètres (Moyenne ± écart-type)	Doxylamine (n = 111)	Placebo (n = 109)	Zolpidem (n = 118)	comparaison	
				inter-groupe	intra-groupe
Score global	-0,4 ± 2,6	-1,0 ± 3,8	-0,3 ± 3,9	NS	p = 0,048 (D) p = 0,005 (P) NS (Z)
Sentiments d'irréalité	0,04 ± 0,36	0,03 ± 0,40	0,05 ± 0,37	NS	p = 0,04 (Z) NS (P et D)
Sensibilité accrue au bruit	-0,01 ± 0,49	-0,10 ± 0,61	0,02 ± 0,54	NS	NS
Sensibilité accrue à la lumière	-0,05 ± 0,41	-0,03 ± 0,48	0,03 ± 0,50	NS	NS
Sensibilité accrue aux odeurs	-0,00 ± 0,25	-0,03 ± 0,38	-0,03 ± 0,31	NS	NS
Sensibilité accrue au toucher	-0,02 ± 0,25	-0,04 ± 0,25	0,02 ± 0,41	NS	NS
Goût particulier dans la bouche	-0,03 ± 0,41	-0,04 ± 0,42	-0,00 ± 0,57	NS	NS
Douleurs musculaires	-0,05 ± 0,53	-0,05 ± 0,45	-0,05 ± 0,61	NS	NS
Sursauts musculaires	0,01 ± 0,41	-0,07 ± 0,42	-0,00 ± 0,45	NS	NS
Tremblements	0,03 ± 0,34	-0,01 ± 0,40	0,00 ± 0,42	NS	NS
Fourmillements ou picotements	-0,02 ± 0,46	-0,14 ± 0,50	-0,04 ± 0,58	NS	p = 0,01 (P) NS (D et Z)
Sensation de vertige	-0,03 ± 0,41	-0,10 ± 0,48	-0,07 ± 0,47	NS	NS
Sensation de perdre connaissance	-0,01 ± 0,21	-0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,09	p = 0,003	p < 0,0005 (Z) NS (D et P)
Nausées	-0,05 ± 0,39	-0,01 ± 0,33	-0,02 ± 0,46	NS	NS
Sentiment de dépression	-0,04 ± 0,36	-0,05 ± 0,44	-0,08 ± 0,44	NS	NS
Irritation des yeux	0,02 ± 0,33	-0,06 ± 0,37	0,03 ± 0,50	NS	NS
Sentiment de voir bouger les choses	0,00 ± 0,19	-0,01 ± 0,23	-0,01 ± 0,23	NS	NS
Sentiment d'entendre/de voir des choses inexistantes	-0,02 ± 0,19	-0,03 ± 0,29	0,01 ± 0,09	NS	p = 0,001 (Z) NS (D et P)
Incapacité de contrôler ses mouvements	0,00 ± 0,19	0,05 ± 0,28	-0,02 ± 0,18	NS	NS
Troubles de la mémoire	-0,05 ± 0,31	-0,11 ± 0,45	-0,09 ± 0,46	NS	p = 0,01 (P) NS (D et Z)
Troubles de l'appétit	-0,09 ± 0,44	-0,06 ± 0,48	0,02 ± 0,38	p = 0,02 p = 0,01 (D/Z)	NS

D : doxylamine ; P : placebo ; Z : zolpidem ; NS : différence non significative

sécurité d'emploi. Cependant, les benzodiazépines sont loin d'être dénuées de tout inconvénient : leur effet délétère sur la mémoire d'une part, leur effet de désinhibition et leur potentiel de dépendance ont conduit la plupart des experts à préconiser une restriction de leur emploi. De nouvelles molécules agissant sur des sous-ensembles du « récepteur à benzodiazépine » et dont on pensait qu'ils ne poseraient qu'une partie des effets (ceux jugés désirables) des benzodiazépines classiques ont fait l'objet d'une commercialisation plus récente (zolpidem et zopiclone). Le zolpidem est l'un de ces produits et semble être pratiquement dénué d'effets amnésiants et de potentiel de dépendance, tout en ayant une efficacité hypnotique au moins équivalente voire supérieure à celle des benzodiazépines [3, 8, 11]. Il s'agit d'une imidazopyridine à action hypnotique rapide, qui raccourcit le délai d'endorfissement, réduit le nombre de réveils, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité.

Cependant, il n'est pas certain que la dissociation des propriétés bénéfiques et délétères (qui constituerait l'avantage majeur d'un tel produit) soit marquée ; il apparaît donc souhaitable de rechercher des produits ayant un mécanisme d'action différent. Certains antihistaminiques sont doués de propriétés sédatives et sont efficaces dans le traitement des troubles du sommeil : utilisés depuis de nombreuses années, ils sont dénués d'effets amnésiants, d'effets des inhibiteurs et de potentiel de dépendance. Le succinate de doxylamine est un antihistaminique H1 qui a fait l'objet de plusieurs études cliniques démontrant son efficacité dans les troubles du sommeil.

Rickels et coll. [10], dans une étude en double aveugle et en cross-over, ont comparé l'efficacité de la doxylamine (25 mg le soir pendant une semaine) par rapport à celle d'un placebo, chez 83 patients insomniaques traités en médecine de ville. La doxylamine 25 mg s'est montrée significativement plus efficace que le placebo sur l'évaluation par le patient de la qualité du sommeil, de sa durée et de la qualité du réveil et par l'évaluation globale du médecin.

Sjoqvist et Lasagna [13] ont comparé l'efficacité hypnotique du succinate de doxylamine, en administration unique de 25 ou 50 mg le soir, à celle d'un placebo et à celle du sécobarbital administré à des doses de 100 et 200 mg. La doxylamine aux doses de 25 et 50 mg et le sécobarbital à la dose de 200 mg se sont montrés significativement supérieurs au placebo sur les principaux paramètres du sommeil. Les deux posologies de doxylamine se sont avérées équivalentes sur ces critères.

Dans une autre étude, Smith et Smith [14] ont montré que dans l'insomnie post-opératoire où se conjuguent la douleur et les troubles du sommeil, l'effet hypnotique de l'association doxylamine (25 mg) et paracétamol (1 g) était supérieur à chacun de ces produits pris séparément.

Contrairement aux benzodiazépines, chez le volontaire sain, la doxylamine (15 mg) n'a pas diminué les stades 3 et 4 du sommeil et le sommeil paradoxal et n'a pas provoqué d'effets résiduels [4]. Sur le plan de la tolérance, la doxylamine (15 mg), administrée le soir au coucher, a été en général bien tolérée [6] ; les principaux effets indésirables observés au cours des ces études sont de type neurosensoriel (principalement sédation résiduelle et nervosité), éventuellement anticholinergique (sécheresse buccale, plus rarement vision trouble ou constipation). En résumé, le succinate de doxylamine s'est avéré efficace au niveau du temps d'endormissement [4], du nombre de réveils nocturnes [6], leur durée [4], de la durée totale du sommeil [6] et de la qualité du sommeil [4, 6] avec des effets résiduels absents ou minimes, permettant une activité normale le lendemain.

L'objectif de cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle avec trois groupes parallèles était donc de comparer l'efficacité et la tolérance du succinate de doxylamine (15 mg) au tartrate de zolpidem (10 mg) et à un placebo dans le traitement de l'insomnie commune (avec recherche d'un syndrome de sevrage).

Cet essai réalisé chez 338 patients âgés de 18 à 73 ans a permis d'une part de confirmer la supériorité de la doxylamine sur un placebo en termes d'efficacité hypnotique et d'autre part de montrer une efficacité similaire pour la doxylamine et le zolpidem. Par ailleurs, il a permis de confirmer la bonne tolérance de la doxylamine et du zolpidem et n'a pas mis en évidence de syndrome de sevrage à l'arrêt de la doxylamine.

La doxylamine s'est montrée supérieure au placebo pour la quasi-totalité des symptômes de l'insomnie (délai d'endormissement, qualité et durée du sommeil, fréquence des réveils, état le matin) et non différente du zolpidem sur les items et sur le score global de sommeil évalués par le questionnaire de Spiegel. L'amélioration de la qualité du sommeil apportée par la doxylamine et le zolpidem a persisté après la substitution d'un placebo au traitement actif. L'efficacité a ainsi été jugée par les patients significativement meilleure une semaine après la fin du traitement actif. La poursuite du traitement par placebo dans le 3^e groupe ne s'est pas accompagnée d'une telle variation.

Les effets indésirables les plus souvent retrouvés sous doxylamine et zolpidem sont le reflet direct de leurs propriétés. Somnolence et/ou asthénie-fatigue ont ainsi été notées chez 13,5 % des patients sous doxylamine et 6,7 % sous zolpidem. Des troubles fonctionnels gastro-intestinaux ont été notés plus fréquemment sous zolpidem (9,3 %) que sous placebo (7,3 %) et sous doxylamine (7,2 %).

Le nombre d'arrêts d'essai pour événement indésirable a été faible. Il a été identique dans les groupes doxylamine et placebo (2 patients par groupe) et plus élevé dans le groupe zolpidem (6 patients).

Le jugement global porté par les investigateurs sur la tolérance après 2 semaines de traitement était favorable dans plus de 85 % des cas.

Une amélioration significative a été notée sous doxylamine pour le score global du questionnaire de Tyrer. Bien que ce questionnaire soit plus destiné à étudier le sevrage des benzodiazépines que celui des anti-histaminiques, l'absence de toute détérioration sous doxylamine est en faveur de l'absence de syndrome de sevrage pour ce médicament. Des études similaires sur d'autres anti-histaminiques pourraient confirmer ces résultats.

Dans le groupe zolpidem, une augmentation significative du score a été notée pour 3 items sur 20 (sentiment d'irréalité, sentiment de voir ou d'entendre des choses qui n'existent pas, sensation de perdre connaissance), en l'absence de variation significative du score global.

Le zolpidem (à la dose de 10 mg par jour) a fait l'objet de nombreuses études cliniques chez les patients souffrant d'insomnie contre placebo [5, 8, 12] et contre benzodiazépines (triazolam [8, 11]). Les premières études ont confirmé sa supériorité sur le placebo avec une nette amélioration de la qualité du sommeil et les secondes son efficacité comparable à celles des benzodiazépines. Deux études récentes ont été réalisées en ouvert chez des patients insomniaques traités par du zolpidem 10 mg pendant 3 semaines : d'une part 1152 patients hospitalisés dans les services de neurologie et de psychiatrie (Biondi [1]) et d'autre part 651 patients évalués par leur médecin traitant (Cluydts [2]). Elles ont montré toutes les deux une amélioration rapide des critères de sommeil.

Contrairement à certaines études pour lesquelles une évaluation objective quantifiable du sommeil par enregistrement polysomnographique a été réalisée [4, 5, 8], une évaluation subjective (questionnaire de Spiegel) a été choisie. En effet, le jugement des patients est extrêmement important dans ce type de pathologie. Le questionnaire de Spiegel permet d'avoir une évaluation à la fois globale et détaillée du sommeil. D'autres critères d'efficacité sur le sommeil peuvent être utilisés, comme des échelles visuelles analogiques [1, 8, 11]. Ces critères portent sur les mêmes paramètres : délai d'endormissement, la qualité et la durée totale du sommeil, la fréquence des réveils nocturnes, des rêves et l'état le matin.

La fréquence des événements indésirables ne diffère pas significativement dans les 2 groupes traités et le groupe placebo. Les principaux effets secondaires connus du zolpidem et présents dans les études [1, 2, 3, 5, 8, 11, 12] à type de somnolence, sensations vertigineuses, asthénie, céphalées, nausées, vomissements, ont été retrouvés dans cette étude. La somnolence, la sécheresse buccale et les céphalées sont ici les événements indésirables les plus fréquents avec la doxylamine. La tolérance est considérée bonne dans toutes les études réalisées avec les 2 produits actifs, comme dans celle-ci, par environ 85 % des patients.

Un syndrome de sevrage n'a été mis en évidence ni avec la doxylamine, ni avec le zolpidem après un suivi de 3 à 7 jours. L'arrêt brutal de la doxylamine n'a pas entraîné la survenue d'un syndrome de sevrage dans l'étude de Lemoine [6]. Herrmann [5] n'a pas trouvé d'effet rebond du zolpidem pendant la semaine succédant à 15 jours de traitement. Par ailleurs, Monti [8] a montré que lors des 3 nuits de suivi sous placebo après 27 nuits de traitements actifs une insomnie a réapparu avec le triazolam mais pas avec le zolpidem ni le placebo. De la même façon, Fleming [3] a démontré l'absence d'effet rebond avec le zolpidem contrairement à une autre benzodiazépine, le flurazepam.

CONCLUSION

Cet essai confirme l'efficacité et la bonne tolérance de la doxylamine administrée par voie orale à la dose de 15 mg (soit 1 comprimé) le soir au coucher pendant 2 semaines par rapport à un placebo et met également en évidence une efficacité et une tolérance comparables à celles du zolpidem (administré à la dose de 10 mg par jour). Celui-ci est considéré depuis plusieurs années comme une molécule de référence dans le traitement symptomatique de l'insomnie. Aucun de ces deux traitements ne semble induire de syndrome de sevrage après 15 jours de traitement. Il semble donc logique de préconiser l'administration de la doxylamine ou du zolpidem à ces posologies dans le traitement d'insomnies transitoires.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les investigateurs qui ont participé à cette étude : Dr Allain (Saint-Denis) ; Dr Amsellem (Valenton) ; Dr Angeli (Villejuif) ; Dr Azoulay (Savigny-sur-Orge) ; Dr Bandet (Chatillon-sur-Thouet) ; Dr Bartaud (Limoges) ; Dr Basquin (Épinay-sur-Seine) ; Dr Bellaïche (Paris) ; Dr Berger (Paris) ; Dr Bertin (Villejuif) ; Dr Bosoni (Paris) ; Dr Bourven (Saint-Denis) ; Dr Cajfinger (Verneuil-sur-Seine) ; Dr Chelly (Ablon) ; Dr Chiche (Saint-Brice-sous-Forêt) ; Dr Cohen (Saint-Ouen) ; Dr Cohen-Bacry (L'Hay-les-Roses) ; Dr Dahan (Aulnay-sous-Bois) ; Dr Delbecq (Paris) ; Dr Del Coustal (Montmorency) ; Dr Dominault (Fayel'Abbesse) ; Dr Dupont (Saint-Denis) ; Dr Fargeaud (Aix-sur-Vienne) ; Dr Fievre (Argenton-l'Eglise) ; Dr Fontaine (Nieul) ; Dr Fort (Parthenay) ; Dr Gabirot (Chiche) ; Dr Gautier (Chatillon-sur-Thouet) ; Dr Gerbaud (Chef-Boutonne) ; Dr Guerrin-Courtinat (La Peyratte) ; Dr Addad (Bourg-la-Reine) ; Dr Haggege (Pierrefitte-sur-Seine) ; Dr Halmenschlager (Paris) ; Dr Hannoun (Les Lilas) ; Dr Huet (Villeneuve-le-Roi) ; Dr Jacquinot (Limoges) ; Dr Jalmain (Montmagny) ; Dr Jamilloux (Limoges-Landouge) ; Dr Kichelewski (Saint-Ouen) ; Dr Labyod (Arcueil) ; Dr Lacoste (Paris) ; Dr Lahmi (Montreuil) ; Dr Leclerc-Ome (Maisons-Alfort) ; Dr Legouge (Villeneuve-le-Roi) ; Dr Le Roy (Saint-Denis) ; Dr Marquet (Saint-Varent) ; Dr Maupeu (Poitiers) ; Dr Migliorini (Saint-Just-le-Martel) ; Dr Naniche (Clichy) ; Dr Nataf (Saint-Denis) ; Dr Nouaille (Aix-sur-Vienne) ; Dr Pradeau (Limoges) ; Dr Prat (Limoges) ; Dr Pujade (Paris) ; Dr Ragot (Nexon) ; Dr Rebost (Épinay-sur-Orge) ; Dr Repiquet (Savigny-sur-Orge) ; Dr Robin (Soulignac) ; Dr Rouchaud (Couzeix) ; Dr Scimeca (Maison-Alfort) ; Dr Serrero (Chilly-Mazarin) ; Dr Simeau (Montmagny) ; Dr Sultan (Massy) ; Dr Thomas (Saint-Denis) ; Dr Toubiana (Montigny-les-Cormeilles) ; Dr Villemant (Montmagny).

RÉFÉRENCES

1. BIONDI F., CASADEI G.L. Results of a multicenter trial with the hypnotic zolpidem in 1152 insomniac patients. *Curr. Ther. Res.* 1994 ; 55 : 262-274.
2. CLUYDTS R.J., DE ROECK J.M. A three week multicenter general practitioner study of zolpidem in 651 patients with insomnia. *Acta Therapeutica* 1993 ; 19 : 73-91.
3. FLEMING J., MOLDOFSKY H., WALSH J.K. et coll. Comparison of the residual effects and efficacy of short term zolpidem, flurazepam and placebo in patients with chronic insomnia. *Clin. Drug Invest.* 1995 ; 9 : 303-313.
4. HAUSSER-HAUW C., FLEURY B., SCHECK F., PELLO J.Y., LEBEAU B. Effet sur l'architecture du sommeil et effet résiduel d'une prise unique de 15 mg de doxylamine chez le patient volontaire sain. *Sem. Hôp. Paris* 1995 ; 71, 23-24 : 742-750.
5. HERRMANN W.M., KUBICKI S.T., BODEN S., EICH F.X., ATTALI P., COQUELIN J.P. Pilot controlled double-blind study of the hypnotic effects of zolpidem in patients with chronic « learned » insomnia : psychometric and polysomnographic evaluation. *J. Intern. Med. Res.* 1993 ; 21, 306-322.
6. LEMOINE P., SCHECK F., PELLO J.Y. Absence de signes de sevrage lors de la discontinuation d'un traitement par doxylamine. Une étude contrôlée versus placebo. *Sem. Hôp. Paris* 1995 ; 71, 23-24 : 751-760.
7. LEPINE J.P., BOYER P., REIN W., DREYFUS J.F. A French national survey of tranquilizers users. VIth European Symposium on Psychiatric Epidemiology and Social Psychiatry, Zürich, 1992.
8. MONTI J.M., ATTALI P., MONTI D., ZIPFEL A., DE LA GICLAIS B., MORSELLI P.L. Zolpidem and rebound insomnia - A double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiat.* 1994 ; 27 : 166-175.
9. PEISSOLO A., BISSERBE J.C. Dépendance aux benzodiazépines. *L'Encéphale* 1994, 20 : 147-157.
10. RICKELS K., GINSBERG J., MORRIS R.J. et coll. Doxylamine succinate in insomniac family practice patients ; a double-blind study. *Curr. Ther. Res.* 1984 ; 35 : 532-540.
11. ROSENBERG J., AHLSTROM F. Randomized, double blind trial of zolpidem 10 mg versus triazolam 0.25 mg for treatment of insomnia in general practice. *Scand. J. Primary Health Care* 1994 ; 12 : 88-92.
12. SCHAFER M.B., ROTH T., VOGEL G.W., WALSH J.K. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J. Clin. Psychiatry* 1994 ; 55 : 192-199.
13. SJÖQVIST F., LASAGNA L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1967 ; 8 : 48-54.
14. SMITH G.M., SMITH P.H. Effect of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985 ; 37 : 549-557.

