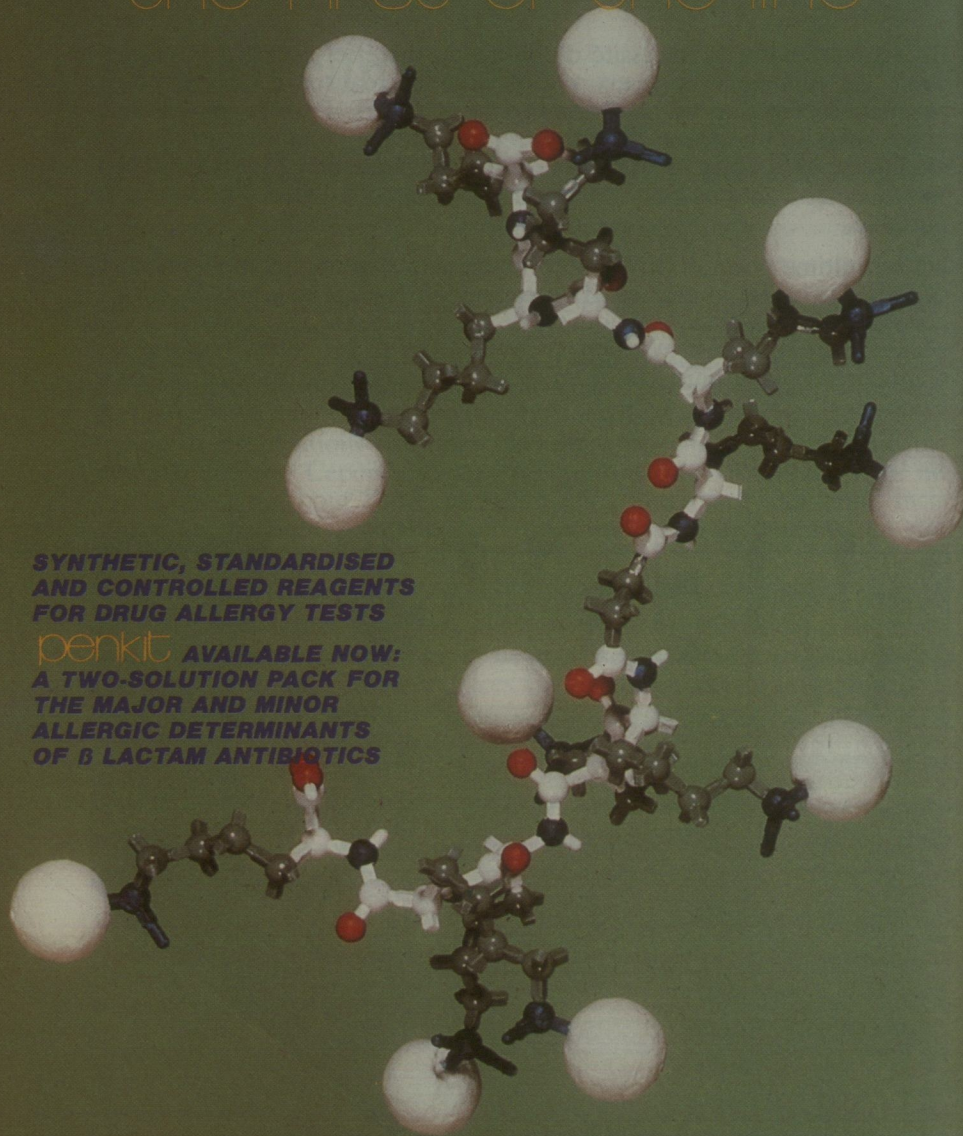


penkit  
the first of the line



**SYNTHETIC, STANDARDISED  
AND CONTROLLED REAGENTS  
FOR DRUG ALLERGY TESTS**

**penkit AVAILABLE NOW:  
A TWO-SOLUTION PACK FOR  
THE MAJOR AND MINOR  
ALLERGIC DETERMINANTS  
OF  $\beta$  LACTAM ANTIBIOTICS**



**LABORATOIRE DES  
STALLERGENES**

STALLERGENES BENELUX, Chaussée d'Aisemberg 1001, 1180 Bruxelles

## Article original

### Étude clinique du lormetazepam\* 2 mg dans l'insomnie des patients psychiatriques hospitalisés

M. Ansseau, D. Thiry et A. Doumont\*\*

#### INTRODUCTION

L'insomnie constitue certainement le symptôme psychopathologique le plus répandu parmi les patients d'un service psychiatrique hospitalier.

Les raisons en sont multiples. La plupart des affections psychiatriques sont responsables de troubles du sommeil: la dépression (avec classiquement son réveil précoce), les troubles anxieux (avec surtout des troubles d'endormissement), la manie (avec son raccourcissement dramatique de la durée du sommeil), les démences (avec souvent une inversion du rythme nyctéméral), l'alcolisme (avec son sommeil fragmenté, souvent entrecoupé de cauchemars)... De plus, l'hospitalisation signe généralement un critère de gravité qui implique souvent des troubles du sommeil particulièrement marqués. En outre, l'hospitalisation par elle-même constitue un facteur défavorable sur la qualité du sommeil: par les modifications d'environnement qu'elle implique, la perturbation des horaires habituels du patient, des conditions de confort souvent limitées et de nombreuses nuisances: voisinage avec des patients agités, bruit, température souvent trop élevée...

Il n'est pas étonnant que, dans ce contexte, les hypnotiques soient prescrits de façon extrêmement fréquente et souvent à des doses importantes chez ce type de patients.

Le choix de l'hypnotique est important. Il doit répondre à différents critères: une efficacité réelle, une puissance d'action élevée, une tolérance optimale (avec absence d'effets résiduels matinaux), une absence d'interférence médicamenteuse, de toxicité et de potentialités toxicomaniaques.

Dans ce contexte, les benzodiazépines ont certainement constitués un

\* Loramet®, Laboratoires Wyeth.

\*\* Unité de Psychopharmacologie, Hôpital Universitaire de Bavière, B-4020 Liège, Belgique.

apport important, surtout si on les compare aux barbituriques qui constituaient le traitement classique des troubles du sommeil.

Dans le traitement de l'insomnie psychiatrique hospitalière, le choix de la benzodiazépine est souvent basé sur des critères de puissance et d'efficacité. En effet, l'insomnie est généralement grave, rebelle et les patients ont déjà reçu des hypnotiques pendant une période prolongée.

Parmi les benzodiazépines, le lormetazepam jouit d'un profil pharmacologique qui fait de lui un hypnotique de choix: absorption rapide (30 minutes après administration orale, la concentration plasmatique atteint 80% des valeurs maximales) (Hümpel et al., 1979), élimination plasmatique en deux phases: une phase de répartition avec une demi-vie d'environ 2 heures et une phase d'élimination avec une demi-vie d'environ 10 heures (Hümpel et al., 1980).

L'efficacité du produit dans l'insomnie a été démontrée dans plusieurs études contrôlées (Ott et al., 1979; Jovanovic et al., 1980; Heidrich et al., 1981; Bruwier, 1981; Anseau et Diricq, 1981).

La dose active varie habituellement de 0.5 à 2 mg. Cependant, dans une étude préliminaire chez des patients hospitalisés en milieu psychiatrique, nous avons montré que des doses allant jusqu'à 6 mg sont parfois nécessaires, avec un indice thérapeutique exceptionnel: efficacité marquée et tolérance excellente (Anseau et al., 1982). De plus, aucune interférence médicamenteuse avec d'autres traitements psychotropes n'avait été mise en évidence.

Le but de cette étude était de vérifier ces résultats sur un échantillon plus large de patients psychiatriques hospitalisés, de déterminer la dose active et la tolérance du médicament.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

### SÉLECTION DES PATIENTS

L'étude a été entreprise chez 40 patients hospitalisés à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Bavière, Liège. Les patients étaient sélectionnés sur base de l'existence de troubles du sommeil d'intensité marquée nécessitant le recours à des hypnotiques.

Les patients étaient âgés de 18 à 65 ans, des deux sexes. Les diagnostics de l'affection de base ont été établis suivant les critères des „Research Diagnostic Criteria” (Spitzer et al., 1978). Les médicaments psychotropes nécessaires au traitement de l'affection principale étaient poursuivis sans modification, à l'exception de toute substance à effet sédatif ou hypnotique au coucher.

Étaient exclus: les femmes enceintes, les patients décompensés respiratoires, myasthéniques et hypersensibles aux benzodiazépines.

### PROCÉDURE

L'étude a été réalisée chez des patients entrant en hospitalisation. A partir du moment où un traitement hypnotique s'imposait, le patient était d'abord placé pendant deux nuits sous placebo afin d'évaluer l'intensité de l'insomnie et l'importance de la réponse placebo. La deuxième nuit sous placebo a servi de nuit de référence. Dans les cas où un hypnotique s'avérait toujours nécessaire, du lormetazepam 2 mg a été introduit à raison d'un comprimé au coucher. La dose pouvait être augmentée d'1 mg maximum tous les deux jours jusqu'à un maximum de 6 mg en fonction du résultat clinique. L'étude durait 3 semaines. La dose pouvait également être diminuée en fonction de l'amélioration du tableau clinique.

### ÉVALUATION

Chaque matin était remplie une feuille d'évaluation à partir d'un interview du patient qui relevait:

- l'heure de la prise du médicament;
- l'heure du coucher;
- la latence d'endormissement, appréciée de 1 à 4 (1 = < 20 min.; 2 = de 20 à 40 min.; 3 = de 40 min. à 1 h.; 4 = + d'1 h.);
- la fréquence des éveils nocturnes évaluée de 1 à 3 (1 = aucun; 2 = 1 à 2; 3 = + de 2);
- la qualité du sommeil (1 = calme; 2 = agité);
- la présence de rêves ou de cauchemars (selon le patient) évaluée de 1 à 4 (1 = aucun; 2 = agréable; 3 = désagréable; 4 = cauchemars);
- l'état au réveil (selon le patient), apprécié de 1 à 3 (1 = frais; 2 = fatigué; 3 = somnolent - «hangover»);
- la présence d'effets indésirables, évaluée de 1 à 4 (1 = aucun; 2 = léger; 3 = modéré; 4 = sévère);
- l'évaluation globale de l'effet thérapeutique par le patient, apprécié de 1 à 3 (1 = satisfait; 2 = modérément satisfait; 3 = non satisfait).

En fin d'étude, l'évaluateur appréciait l'efficacité globale du traitement selon une échelle de 1 à 4 (1 = très bonne; 2 = bonne; 3 = moyenne; 4 = nulle) et sa tolérance, également suivant une échelle de 1 à 4 (1 = très bonne — absence d'effets indésirables; 2 = bonne — effets indésirables mineurs; 3 = moyenne — effets indésirables nécessitant une diminution de la dose; 4 = mauvaise — effets indésirables exigeant un arrêt du traitement). Il déterminait également la dose optimale et collationnait les effets indésirables observés.

## ÉTUDE STATISTIQUE

L'étude statistique a porté sur les 21 premières mesures des variables en utilisant une méthode d'analyse de la variance pour mesures répétées.

## RÉSULTATS

## ECHANTILLON

L'échantillon était composé de 18 hommes et 22 femmes d'un âge moyen de 42.0 ans ( $\pm 11.89$ ). Le poids moyen était de 63,21 kg ( $\pm 12.47$ ) et la taille moyenne de 167.8 cm ( $\pm 7.6$ ).

Les diagnostics des affections principales sont contenus dans le tableau 1.

Tab. 1: Diagnostics des affections principales (selon les «Research Diagnostic Criteria»).

DIAGNOSTIC	NOMBRE DE PATIENTS
TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR PRIMAIRE	14
TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR SECONDAIRE	4
TROUBLE DÉPRESSIF MINEUR	10
SCHIZOPHRÉNIE	6
MANIE	2
TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ	1
TROUBLE PHOBIQUE	1
TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF	1
PERSONNALITÉ ASOCIALE	1

Les différents traitements associés au cours de l'étude sont mentionnés dans le tableau 2.

Tab. 2: Traitements associés.

MÉDICAMENT	NOMBRE DE PATIENTS
AMILORIDE	1
AMITRIPTYLINE	2
BECLAMIDE	1
CLOMIPRAMINE	1
CLONIDINE	1
CLOTIAPINE	1
FLUPENTIXOL	1
HALOPERIDOL	2
ISOCARBOXAZIDE	1
LITHIUM	1
LORAZEPAM	2
MAPROTILINE	1
METILDIGOXINE	1
NIALAMIDE	2
NOMIFENSINE	3
PIMOZIDE	2
PROCYCLIDINE	1
SULPIRIDE	10
THIOPROPERAZINE	1
TRIHXYPHENIDYLE	1
ZIMELIDINE	10

## ÉVALUATION CLINIQUE JOURNALIÈRE

1. *La dose utilisée* augmente de façon très significative au cours de l'étude ( $p < 0.00001$ ). La dose moyenne utilisée en fin d'essai est de 3.7 mg. L'évolution journalière de la dose est représentée à la fig. 1.

2. *La latence d'endormissement* présente une diminution très significative au cours de l'essai ( $p < 0.00001$ ). Appréciée selon le code de 1 à 4, elle passe de 3.55 pour la nuit de référence sous placebo à 1.75 en fin d'étude. L'évolution journalière est représentée sur la fig. 2.

3. *La durée du sommeil* augmente de façon très significative au cours de l'essai ( $p < 0.00001$ ). Elle passe en moyenne de 5.07 heures sous placebo à 7.31 en fin d'étude. L'évolution journalière de ce paramètre est représentée à la fig. 3.

4. *La fréquence des éveils nocturnes* diminue de façon très significative au cours de l'essai ( $p < 0.00001$ ). Selon le code de 1 à 3, elle passe de 2.15 sous placebo à 1.3 en fin d'étude. L'évolution journalière de ce paramètre est représentée à la fig. 4.

5. L'évaluation de la présence de rêves au cours de l'essai ne montre pas d'évolution statistiquement significative. Evaluée suivant le code de 1 à 4, ce paramètre passe de 1.87 sous placebo à 1.32 en fin de traitement.

6. *L'état au réveil* s'améliore de façon très significative au cours de l'essai ( $p < 0.00001$ ). Apprécié de 1 à 3, il passe de 1.95 sous placebo à 1.22 en fin d'étude. L'évolution journalière est représentée sur la fig. 5.

7. *La présence d'effets indésirables* ne subit pas de changement statistiquement significatif au cours de l'essai. Appréciés de 1 à 4, les effets indésirables passent de 1.02 sous placebo à 1.10 en fin d'étude.

8. *L'évaluation globale* de l'effet thérapeutique par le patient s'améliore de façon très significative au cours de l'étude ( $p < 0.00001$ ). Appréciée de 1 à 3, il passe de 2.97 sous placebo à 1.25 en fin d'étude. L'évolution journalière de ce paramètre est représentée à la fig. 6.

## EVALUATION GLOBALE DE L'INVESTIGATEUR

1. *La dose optimale moyenne* a été estimée à 4.05 mg ( $\pm 1.83$ ). Les doses optimales individuelles ont été:

- 2 mg: 7 patients;
- 3 mg: 9 patients;
- 4 mg: 17 patients;
- 5 mg: 2 patients;
- 6 mg: 4 patients;
- non évaluable: 1 patient.

Fig. 1: Evolution journalière de la dose moyenne de lormetazepam (mg) au cours de l'étude.

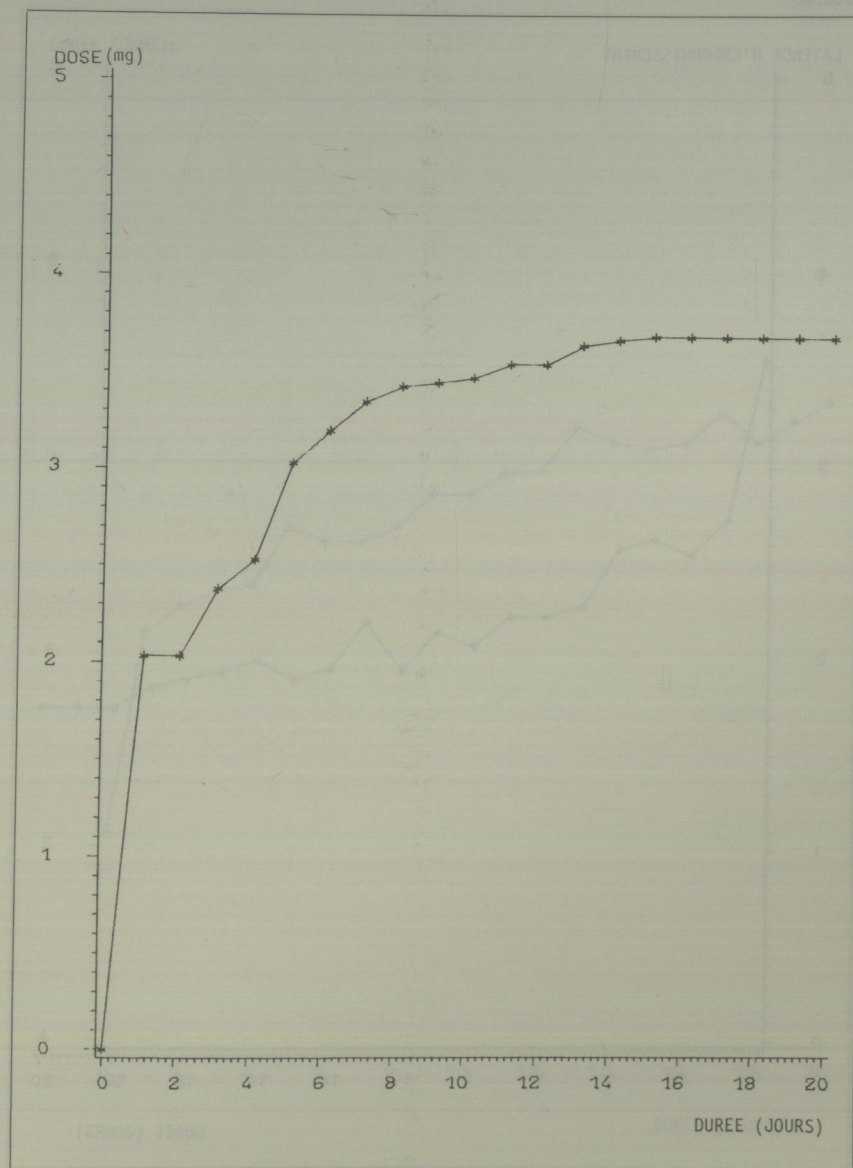


Fig. 2: Evolution journalière de la latence d'endormissement moyenne au cours de l'étude.

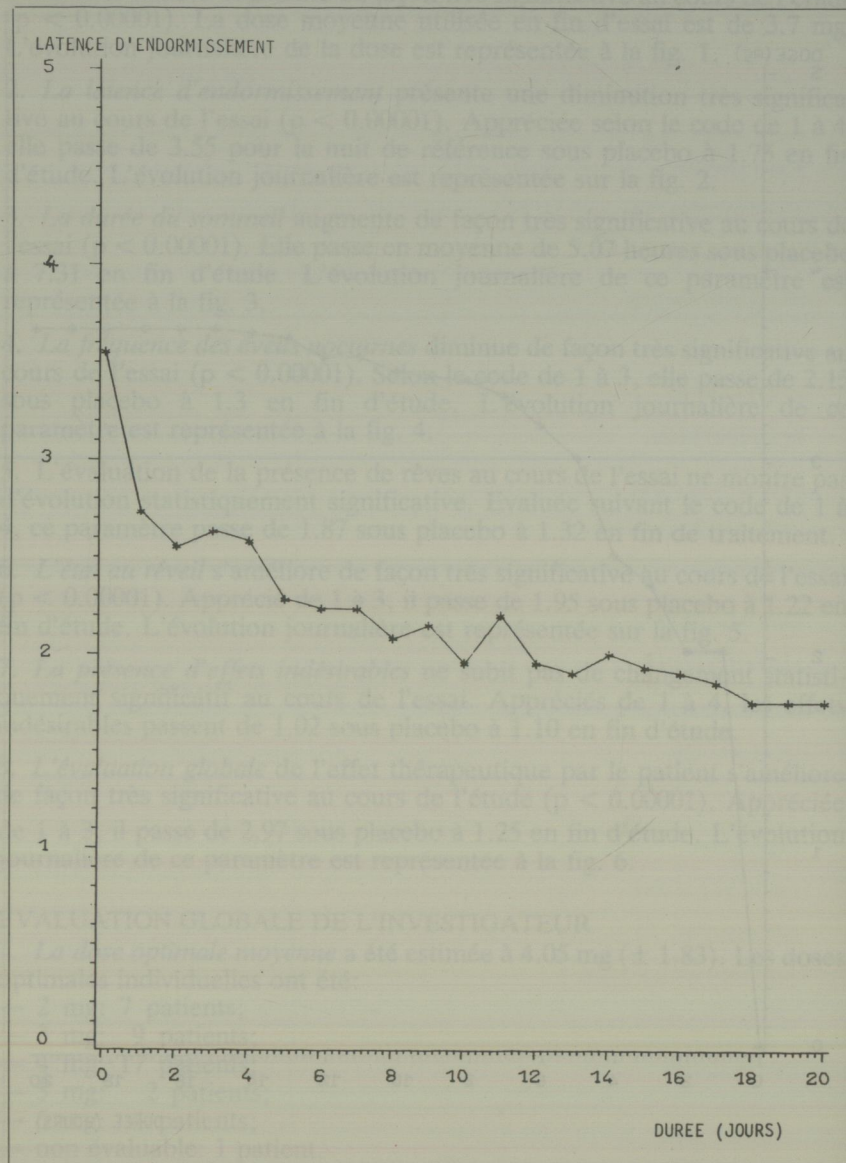


Fig. 3: Evolution journalière de la durée moyenne du sommeil au cours de l'étude.

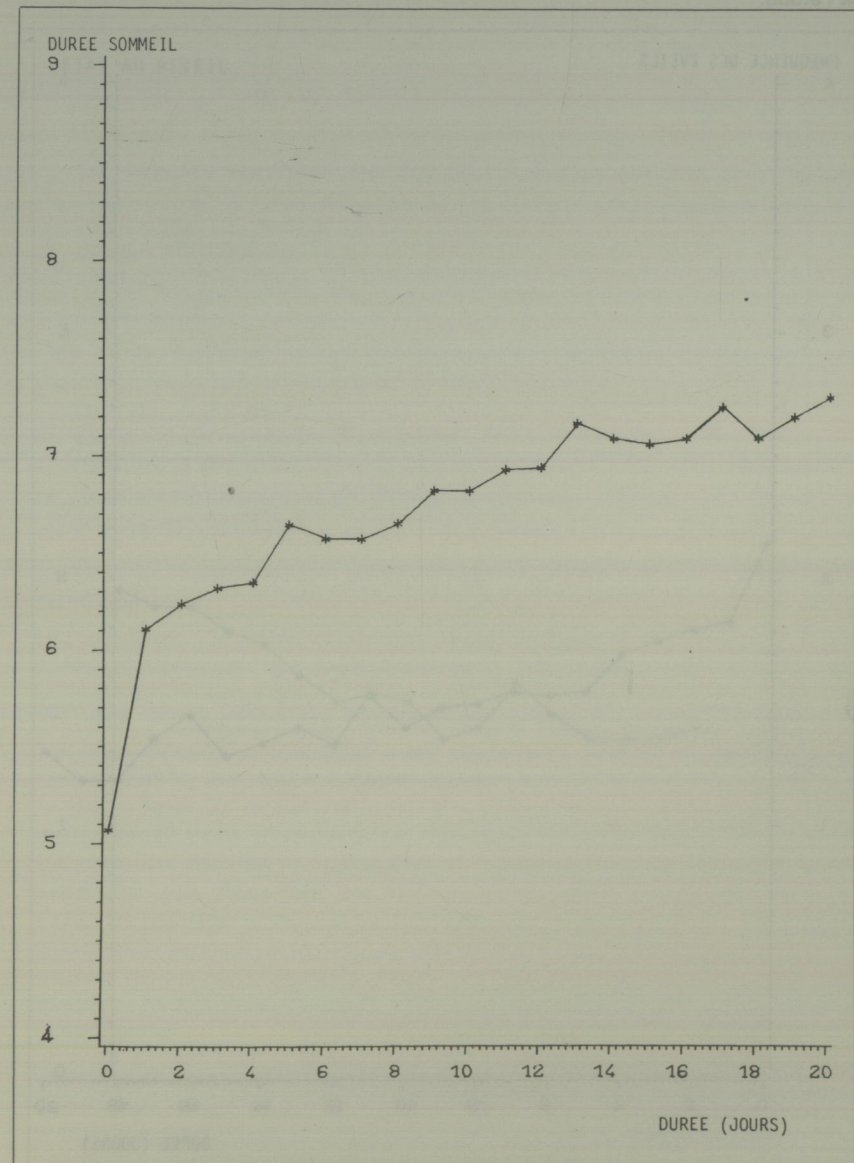


Fig. 4: Evolution journalière de la fréquence moyenne des éveils nocturnes au cours de l'étude.

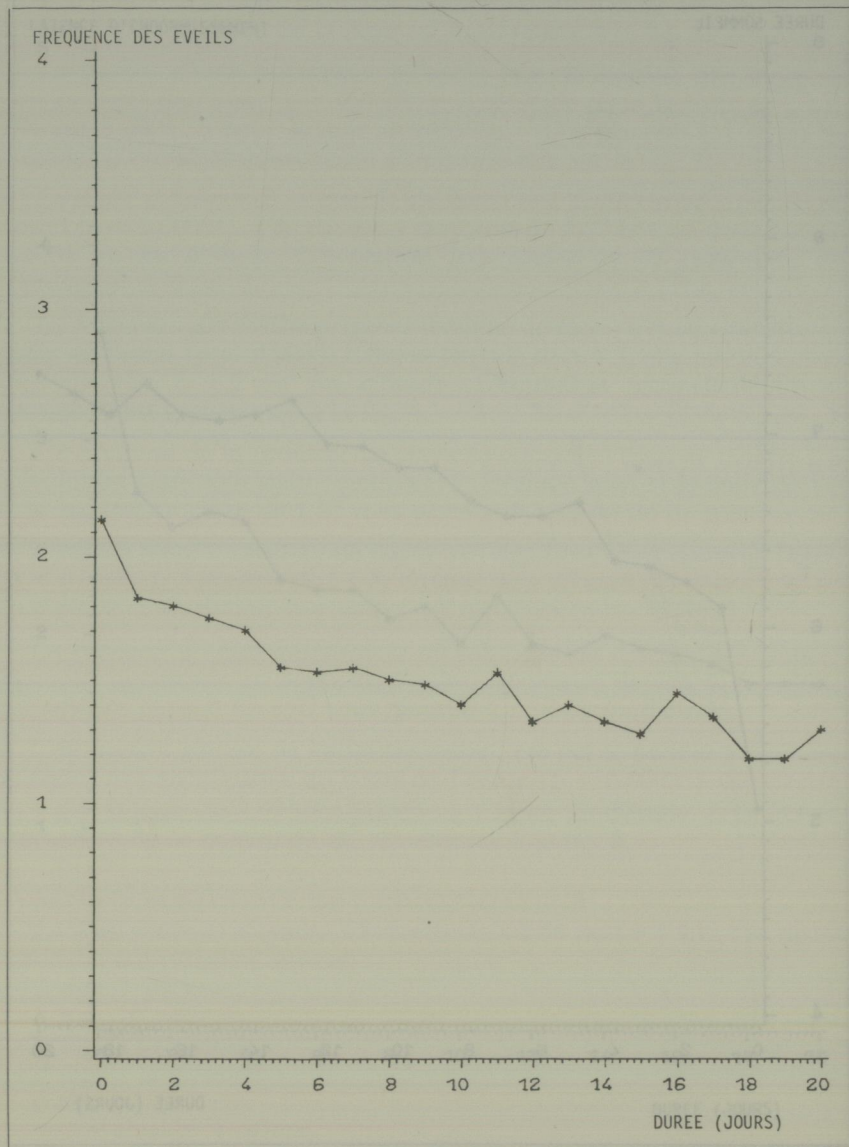


Fig. 5: Evolution journalière de l'état moyen au réveil au cours de l'étude.

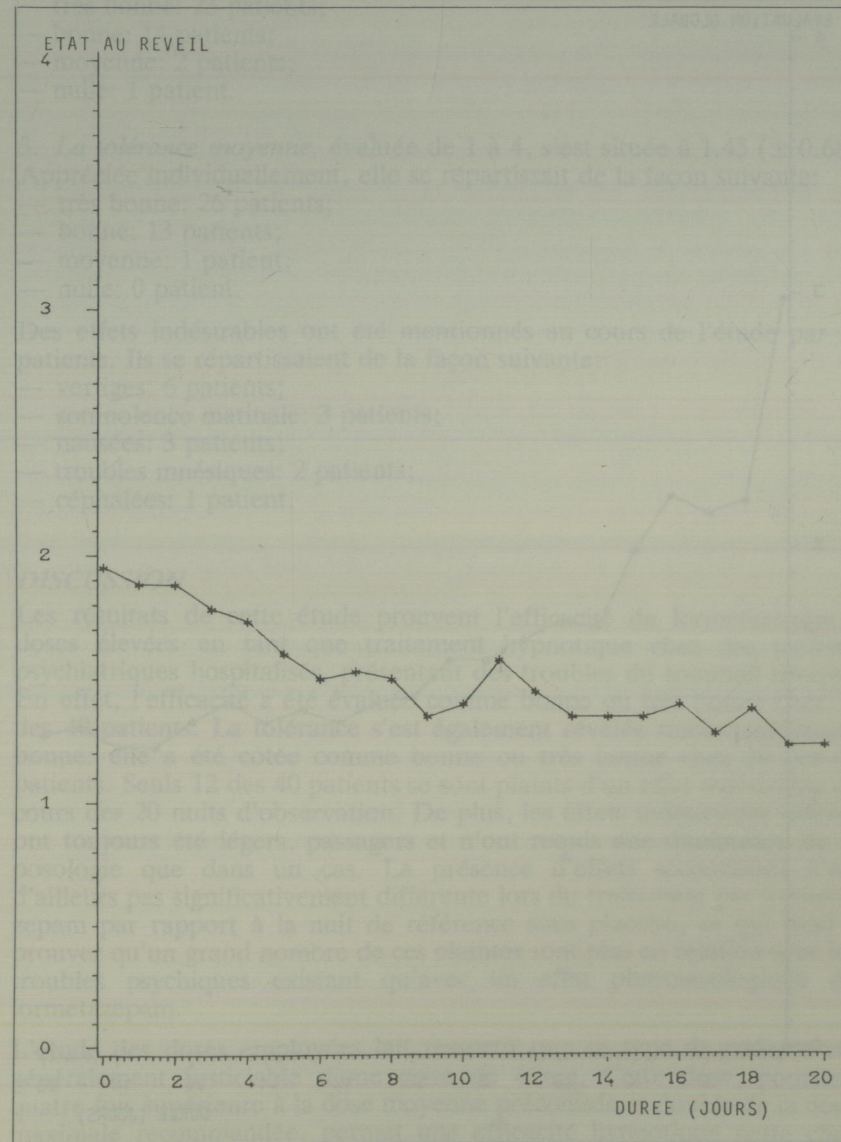
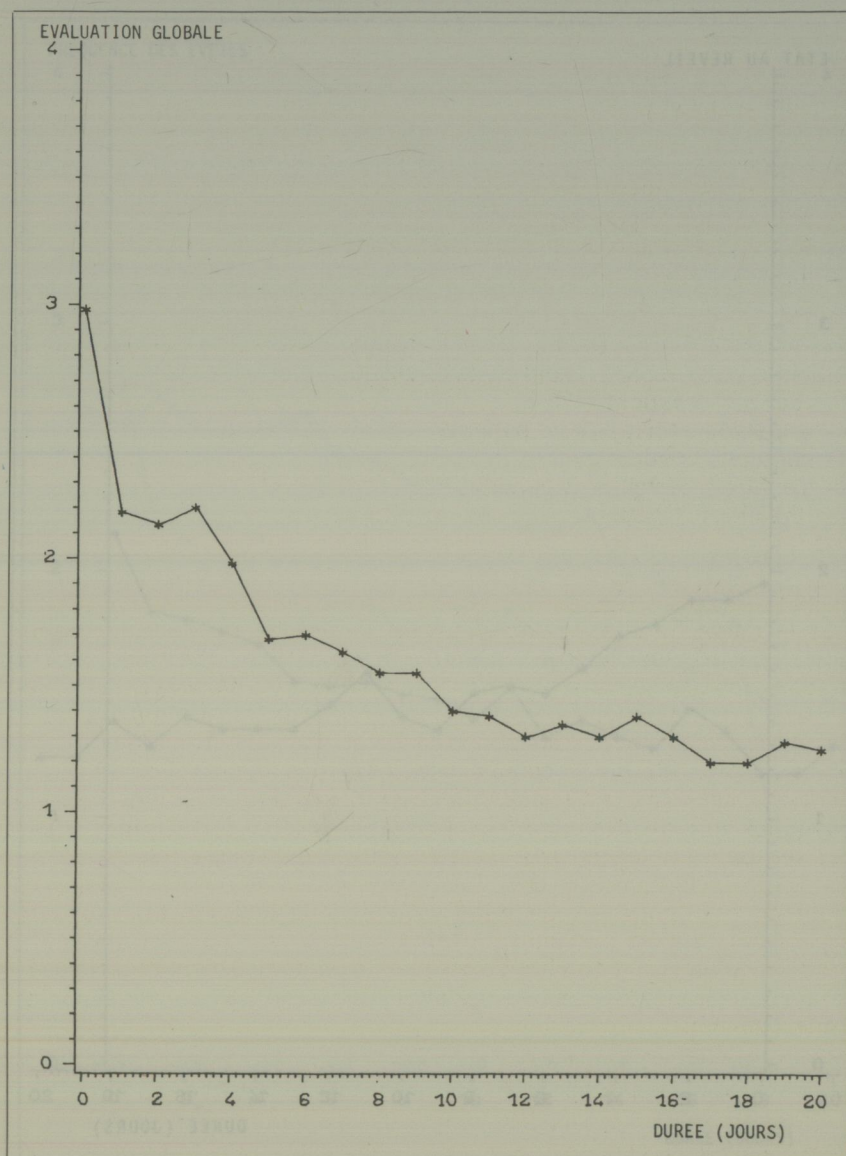


Fig. 6: Evolution journalière de l'évaluation globale moyenne de l'effet thérapeutique par le patient au cours de l'étude.



2. *L'efficacité moyenne*, appréciée de 1 à 4 s'est située à  $1.53 (\pm 0.72)$ . Les jugements individuels se répartissaient de la façon suivante:

- très bonne: 23 patients;
- bonne: 14 patients;
- moyenne: 2 patients;
- nulle: 1 patient.

3. *La tolérance moyenne*, évaluée de 1 à 4, s'est située à  $1.45 (\pm 0.68)$ . Appréciée individuellement, elle se répartissait de la façon suivante:

- très bonne: 26 patients;
- bonne: 13 patients;
- moyenne: 1 patient;
- nulle: 0 patient.

Des effets indésirables ont été mentionnés au cours de l'étude par 12 patients. Ils se répartissaient de la façon suivante:

- vertiges: 6 patients;
- somnolence matinale: 3 patients;
- nausées: 3 patients;
- troubles mnésiques: 2 patients;
- céphalées: 1 patient.

#### DISCUSSION

Les résultats de cette étude prouvent l'efficacité du lormetazepam à doses élevées en tant que traitement hypnotique chez des patients psychiatriques hospitalisés, présentant des troubles du sommeil sévères. En effet, l'efficacité a été évaluée comme bonne ou très bonne chez 37 des 40 patients. La tolérance s'est également révélée remarquablement bonne: elle a été cotée comme bonne ou très bonne chez 39 des 40 patients. Seuls 12 des 40 patients se sont plaints d'un effet indésirable au cours des 20 nuits d'observation. De plus, les effets indésirables relevés ont toujours été légers, passagers et n'ont requis une diminution de la posologie que dans un cas. La présence d'effets secondaires n'est d'ailleurs pas significativement différente lors du traitement par lormetazepam par rapport à la nuit de référence sous placebo, ce qui tend à prouver qu'un grand nombre de ces plaintes sont plus en relation avec les troubles psychiques existant qu'avec un effet pharmacologique du lormetazepam.

L'étude des doses employées fait ressortir que ce type de patients est généralement justiciable d'une prise de 4 mg. Cette dose, pourtant quatre fois supérieure à la dose moyenne préconisée et double de la dose maximale recommandée, permet une efficacité hypnotique nette chez

des patients présentant des troubles du sommeil particulièrement aigus tout en jouissant d'une tolérance tout à fait excellente.

Ces résultats confirment nos conclusions préliminaires de l'intérêt de l'utilisation du lormetazepam à doses élevées chez des patients psychiatriques hospitalisés (Ansseau et al., 1982). Ils démontrent qu'il est parfaitement possible de contrôler les troubles du sommeil de patients hospitalisés en milieu psychiatrique pour des affections aiguës par l'administration unique d'une benzodiazépine. Les avantages de ce type de traitement sur les barbituriques, encore trop souvent utilisés en service psychiatrique malgré de nombreuses mises en garde (Committee for the review of medicines, 1979) sont évidents, notamment l'absence d'interférence médicamenteuse par induction enzymatique hépatique, modifiant le métabolisme des autres psychotropes administrés (antidépresseurs et neuroleptiques notamment) qui rend difficile l'évaluation de la fourchette posologique optimale.

Dans aucun cas, l'association du lormetazepam à doses élevées à d'autres médicaments psychotropes (antidépresseurs et neuroleptiques principalement) n'a donné lieu à des interactions pathologiques.

### CONCLUSION

Cette étude apporte la preuve de l'efficacité du lormetazepam à doses élevées dans le traitement de l'insomnie des patients psychiatriques hospitalisés. En effet, à une dose moyenne de 4 mg, l'efficacité est évidente et la tolérance est particulièrement bonne.

### REMERCIEMENTS

Nous tenons particulièrement à remercier le Dr F. Champion (Wyeth, Bruxelles) pour son aide administrative et technique et la fourniture du matériel d'investigation; Mr R. von Frenckell, qui a réalisé l'analyse statistique et Mme Ch. Gayetot pour son aide dactylographique.

### BIBLIOGRAPHIE

Ansseau M., Dawson A.F. and Champion F., The use of high dose lormetazepam in psychiatric in-patients. *Curr. Med. Res. Opin.*, **7**, 598-600 (1982).  
Ansseau M. et Diricq St., Lormetazepam et amobarbital dans le traitement ambulatoire de l'insomnie. Une étude contrôlée. *Acta Psychiat. Belg.*, **81**, 580-594 (1981).  
Bruwier M., Etude clinique du lormetaze-

pam (WY-4082) chez des patients d'un hôpital gériatrique. *Rev. Med. Liège*, **36**, 819-824 (1981).

Committee on the review of medicines, Recommendations on barbiturate preparations. *Br. Med. J.*, **2**, 719-720 (1979).

Heidrich H., Ott H. and Beach R.C., Lormetazepam — a benzodiazepine derivative without hangover effect? A double-blind

study in a general practice setting. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. toxicol.*, **19**, 11-19 (1981).

Hümpel M., Illi V., Milius W., Wendt H. and Kurowski M., The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans. Absorption, distribution, elimination and metabolism of lormetazepam 5-<sup>14</sup>C. *Europ. J. Drug. Metab. Pharmacokin.*, **4**, 237-243 (1979).

Hümpel M., Nieuweboer B., Milius W., Hanke H. and Wendt H., The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans. II. Radioimmunological determinations in plasma and urine of young and older volun-

teers. First-pass-effect. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 673-679 (1980).

Jovanovic U.J., Ott H., Heidrich H., Stephan K. and Schratzer M., Age-specific doses of lormetazepam as a night sedative in cases of chronic sleep disturbance. *Waking Sleeping*, **4**, 223-235 (1980).

Ott H., Grethlein E., Doenicke A., Stuttmann H., Haaser M., Koch M., Hertel U. and Harlass G., Lormetazepam bei präoperativen Schlafstörungen. Dosisabhängigkeit der Wirkung und Vergleich zu 100 mg Pentobarbital. *Anaesthesist.*, **28**, 29-35 (1979).

Spitzer R., Endicott J. and Robins E., Research Diagnostic Criteria. *Arch. Gen. Psychiat.*, **34**, 773-782 (1978).

### Résumé

Le lormetazepam 2 mg a été évalué en tant qu'hypnotique chez 40 patients psychiatriques hospitalisés. L'étude durait 20 jours avec une appréciation journalière de l'efficacité et de la tolérance. La dose pouvait être adaptée entre 2 et 6 mg.

À la dose moyenne de 4.05 mg, le lormetazepam a démontré une efficacité marquée (très bonne ou bonne chez 37 patients) et une tolérance excellente (très bonne ou bonne chez 39 patients).

Ces résultats prouvent que le lormetazepam à doses élevées constitue un traitement de choix de l'insomnie du patient psychiatrique hospitalisé.

**Mots-clés:** lormetazepam - insomnie - hypnotique - benzodiazépines.