

# PHARMA-CLINICS

## LE MÉDICAMENT DU MOIS

### Le zaleplon (Sonata®)

M. ANSSEAU (1)

**RÉSUMÉ :** Le zaleplon (Sonata®) est un hypnotique original dérivé des pyrazolopyrimidines avec une action de type agoniste complet au niveau des récepteurs benzodiazépiniques centraux de type BZ1. Le zaleplon est caractérisé par une demi-vie d'élimination extrêmement courte (environ une heure). A la dose de 10 mg, il se révèle un inducteur de sommeil efficace avec peu de risques de perturbation des performances matinales. Il est particulièrement adapté pour le traitement de l'insomnie d'endormissement lorsque le recours à un hypnotique est justifié.

L'insomnie est une plainte particulièrement fréquente. Ce n'est cependant qu'un symptôme qu'il est essentiel de placer dans le cadre d'un diagnostic précis afin de proposer une prise en charge spécifique. Les hypnotiques sont essentiellement réservés aux insomnies aiguës (de moins de trois semaines), liées à une situation éprouvante ou un vécu de stress (1).

Les hypnotiques sont habituellement classés en deux groupes (1) :

Les benzodiazépines, avec des produits de référence tels que le lormétazépam (Loramet®, Noctamid®, Stilaze®) et le triazolam (Halcion®).

Les autres hypnotiques récents, comprenant les imidazopyridines avec le zolpidem (Stilnoct®) et les cyclopyrrolones avec la zopiclone (Imovane®).

Le zaleplon (Sonata®) est un hypnotique original, récemment commercialisé par les Laboratoires Wyeth-Lederle (1).

Sur le plan pharmacologique, le zaleplon est une pyrazolopyrimidine, une structure chimique sans relation avec les benzodiazépines et les autres hypnotiques récents. En ce qui concerne son mécanisme d'action, le zaleplon se fixe sur les récepteurs centraux des benzodiazépines et plus particulièrement sur leur sous-type 1 (BZ1) où il se comporte comme un agoniste complet, d'une façon relativement similaire à celle du zolpidem (Stilnoct®). Les récepteurs des benzodiazépines font partie d'un complexe supra-moléculaire associant récepteur à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), récepteur aux benzodiazépines et canal chlore. Ces récepteurs sont responsables des différentes propriétés cliniques des benzodiazépines. Les récepteurs de

#### DRUG OF THE MONTH : ZALEPLON (SONATA®)

**SUMMARY :** Zaleplon (Sonata®) is an original hypnotic derived from the pyrazolopyrimidine with a full agonistic activity on central benzodiazepine receptors BZ1 type. Zaleplon is characterized by an extremely short half-life (about 1 hour). At the 10 mg dose, it is an affective sleep inducer with limited risks of disturbances in morning performance. It is particularly suitable for the treatment of initial insomnia when the prescription of an hypnotic is justified.

**KEYWORDS :** Zaleplon - Hypnotic - Insomnia

type BZ1 sont particulièrement impliqués dans l'action sédatrice/hypnotique.

Sur le plan pharmacocinétique, le zaleplon se caractérise par une absorption rapide, avec des taux plasmatiques maximum atteints environ une heure après la prise orale et une élimination très rapide, avec une demi-vie d'élimination d'environ une heure, ce qui en fait manifestement l'hypnotique le plus "court" actuellement commercialisé. Il faut noter que la prise du produit après un repas retarde son pic de concentration plasmatique. Le zaleplon ne possède pas de métabolite actif.

Le zaleplon est indiqué dans l'insomnie d'endormissement. Le zaleplon est commercialisé en boîtes de 14 gélules dosées à 5 et 10 mg. Le médicament doit être pris immédiatement avant le coucher ou après le coucher lorsque le patient a des difficultés à s'endormir ou à se rendormir. La dose proposée chez l'adulte est d'une gélule à 10 mg. Chez la personne âgée, la dose recommandée est d'une gélule à 5 mg.

L'efficacité clinique du zaleplon a été établie dans cinq études contrôlées par placebo chez des insomniaques chroniques, trois chez des patients adultes et deux chez des patients âgés. Le temps d'endormissement a été diminué pendant une période allant jusqu'à 4 semaines chez les sujets adultes avec une dose de 10 mg de zaleplon; chez les patients âgés, le temps d'endormissement a été souvent diminué de façon significative avec 5 mg de zaleplon et constamment diminué avec 10 mg dans des études de deux semaines.

Dans une étude de quatre semaines chez des adultes où le zolpidem constituait un comparateur, ce dernier n'était supérieur au placebo que durant les trois premières semaines, alors que le zaleplon montrait une efficacité durant la totalité de l'étude.

(1) Professeur, Université de Liège, Service de Psychiatrie et Psychologie médicale.

Dans les études utilisant des enregistrements polysomnographiques, le zaleplon à une dose de 10 mg s'est révélé supérieur au placebo en diminuant le temps d'endormissement et en augmentant la durée du sommeil pendant la première partie de la nuit. Le zaleplon s'est révélé équivalent au zolpidem et au triazolam dans la réduction de la latence d'endormissement. Le zaleplon ne modifie pas l'architecture normale du sommeil dans les différentes études évaluant la répartition des différents stades.

Les effets résiduels matinaux des hypnotiques ont été l'objet de beaucoup d'inquiétudes avec notamment le risque aggravé d'accident de roulage après prise d'hypnotiques à longue durée d'action. A ce point de vue, les résultats concernant le zaleplon sont particulièrement rassurants. Les effets sur les performances psychomotrices et cognitives, la mémoire et les capacités d'apprentissage ont été comparés au placebo et à divers hypnotiques de référence dans 19 études. Selon les protocoles, les évaluations étaient réalisées entre 1 heure 25 et 10 heures après la prise du médicament. Dans toutes les études, les perturbations induites par le zaleplon se sont révélées soit nulles, soit particulièrement limitées. Dans de nombreux cas, les autres hypnotiques ont été responsables de perturbations plus marquées.

Une étude réalisée à Maastricht est d'un intérêt particulier (3). Les auteurs ont évalué l'influence de la prise de zaleplon (10 et 20 mg) à celle de zopiclone (7,5 mg) et de placebo sur la conduite automobile 5 heures et 10 heures après la prise chez des volontaires sains. Les sujets conduisaient sur autoroute pendant une centaine de kilomètres une voiture spécialement aménagée pour mesurer les déviations de conduite. Dans cette étude, le zaleplon n'a pas modifié les performances de conduite, alors que la zopiclone a provoqué des déviations significatives.

Les effets indésirables du zaleplon sont particulièrement limités. L'insomnie "rebond" à l'arrêt du traitement apparaît rare et d'intensité limitée. Cela pourrait avantager le zaleplon par rapport au zolpidem. De la même façon, le zaleplon ne semble guère poser de problème de dépendance et de sevrage, même après une année d'administration.

La somnolence est le seul effet secondaire qui est rapporté significativement plus fréquemment avec le zaleplon 10 mg (6 %) qu'avec le placebo (4 %) dans les études contrôlées. De l'anxiété diurne n'a pas été notée. De même, le zaleplon apparaît dépourvu de toxicité cardio-vasculaire

et n'apparaît pas induire de perturbation biologique. Enfin, le produit semble peu dangereux en ingestion volontaire suicidaire.

Chez le patient âgé, les paramètres pharmacocinétiques du zaleplon sont peu modifiés. Cependant, comme cette population est particulièrement sensible aux effets sédatifs, une réduction de la dose est proposée. Si une adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale, la dose doit être adaptée en cas d'insuffisance hépatique.

Enfin, les interactions du zaleplon avec d'autres médicaments sont limitées et sans conséquences cliniques significatives.

Au total, le zaleplon possède un profil caractéristique d'hypnotique inducteur. Il peut également être utilisé comme hypnotique "à la demande" à condition que le temps de sommeil résiduel soit d'au moins 4 heures. A la dose de 10 mg chez le sujet adulte, son efficacité est bien démontrée et son potentiel d'effets secondaires, notamment de somnolence résiduelle est particulièrement faible. Il importe cependant, pour le zaleplon comme pour tous les hypnotiques, de les réserver à des indications bien définies et surtout de limiter la durée d'utilisation. Les hypnotiques doivent être réservés aux insomnies aiguës et ne doivent pas être utilisés pendant une période supérieure à deux semaines.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Fiche de transparence.— Hypnosédatifs et anxiolytiques. Ministère de la Santé publique et de l'environnement, 1993.
2. Hurst M, Nob N.— Zaleplon. *CNS Drugs*, 1999, **11**, 387-392.
3. Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF.— Residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 1998, **13**, S98-S107.

Les tirés à part sont à adresser au Pr. M. Ansseau, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU du Sart-Tilman (B35), 4000 Liège.