



**HAL**  
open science

## Les effets anti-H1 intéressants dans les insomnies de maintien : réflexion sur les intérêts comparés de la doxylamine et de la doxépine

G. Dupuis, Jean-Marie Vaugeois

► **To cite this version:**

G. Dupuis, Jean-Marie Vaugeois. Les effets anti-H1 intéressants dans les insomnies de maintien : réflexion sur les intérêts comparés de la doxylamine et de la doxépine. *L'Encéphale*, Elsevier Masson, 2019, pp.80-82. 10.1016/j.encep.2019.01.006 . hal-02173189

**HAL Id: hal-02173189**

<https://hal-normandie-univ.archives-ouvertes.fr/hal-02173189>

Submitted on 7 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

# Les effets anti H1 intéressants dans les insomnies de maintien : réflexion sur les intérêts comparés de la doxylamine et de la doxépine

---

*The interesting anti-H1 effects in maintenance insomnia: a reflection on the comparative advantages of doxylamine and doxepin*

*Guillaume Dupuis, Jean-Marie Vaugeois\**

Normandie Univ, UNIROUEN, UNICAEN, ABTE, 76000 Rouen, France

UFR Santé, Département de Pharmacie, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex 1

Téléphone : 02 35 14 85 39

Télécopie :

\* **Auteur correspondant** : Jean-Marie Vaugeois

Normandie Univ, UNIROUEN, UNICAEN, ABTE, 76000 Rouen, France

Email : [jean-marie.vaugeois@univ-rouen.fr](mailto:jean-marie.vaugeois@univ-rouen.fr)

**conflits d'intérêts : aucun**

# Les effets anti H1 intéressants dans les insomnies de maintien : réflexion sur les intérêts comparés de la doxylamine et de la doxépine

---

*The interesting anti-H1 effects in maintenance insomnia: a reflection on the comparative advantages of doxylamine and doxepin*

## Résumé

La doxylamine (Donormyl®, Lidene®, Génériques) est couramment délivrée par les pharmaciens à l'officine comme somnifère. En France il n'est prescrit aujourd'hui que pour traiter les insomnies occasionnelles chez l'adulte. Au vu des avancées sur le rôle des médicaments agonistes inverses du récepteur H1 de l'histamine dans le traitement de l'insomnie, et spécifiquement la doxépine à faible dose (3 mg et 6 mg) commercialisée aux USA et au Canada (Silenor®), nous suggérons que l'emploi de la doxylamine pourrait être utile essentiellement pour traiter des insomnies du dernier tiers de la nuit. Une meilleure information du pharmacien sur le maniement de cet hypnotique anti-H1 serait bénéfique pour la patientèle.

**Mots-clés** : doxylamine, doxépine, récepteur H1 de l'histamine, insomnie, pharmacien d'officine.

## Summary

Doxylamine (Donormyl®, Lidene®, Generics) is commonly proposed by pharmacists as a sleeping pill which does not require a prescription. In France, today it is only prescribed for occasional insomnia in adults. In light of knowledge about the role of the histamine H1 inverse agonist drugs in the treatment of insomnia, and specifically the low dose doxepin (3 mg and 6 mg) marketed in the US and Canada (Silenor®), we suggest that the use of doxylamine may be appropriate for treating insomnia in the last third of the night. Better information to the pharmacist on the prescription of this anti-H1 hypnotic would be beneficial to the patient.

**Keywords**: doxylamine, doxepin, histamine H1 receptor, insomnia, pharmacist.

L'acide gamma amino butyrique (GABA) favorise le sommeil en inhibant tous les systèmes d'excitation clés. Pendant des décennies, les agents facilitant l'inhibition médiée par le GABA (benzodiazépines, Z-drugs) ont dominé le traitement pharmacologique de l'insomnie. Selon le modèle basé sur les effets de ces médicaments, l'action pharmacodynamique sur le sommeil est proportionnelle aux taux plasmatiques des médicaments (effets pharmacocinétiques) [1, 2]. Pour traiter l'insomnie d'autres médicaments diminuent l'activité d'un ou de plusieurs systèmes cérébraux de promotion de l'éveil : la noradrénaline, l'histamine, la sérotonine, l'acétylcholine, la dopamine et l'hypocrétine/orexine [3-5].

Les propriétés sédatives des antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine, qui sont en réalité des agonistes inverses du récepteur H1 [6], ont été notées dès les années 1930 et depuis de nombreux agents bloquant les récepteurs H1, comme la doxylamine, sont en vente libre (OTC) pour améliorer le sommeil [1, 7].

Compte tenu du recul que nous avons sur ces produits, nous pourrions nous attendre à ce que les effets cliniques des antagonistes du récepteur H1 aient été bien caractérisés et compris. Cependant, seul un aperçu limité de leurs propriétés associées au traitement du sommeil n'a jusqu'à présent été exploré. Les antagonistes H1 disponibles ont tous des effets sur les récepteurs non histaminergiques pouvant être responsables d'effets indésirables et pouvant affecter le cycle veille-sommeil. Néanmoins, l'activité sur ces cibles non histaminergiques peut également diminuer ou augmenter les effets inducteurs de sommeil de l'antagonisme des récepteurs H1. Par exemple, la perfusion des agonistes des récepteurs muscariniques dans l'hypothalamus antérieur réduit la libération d'histamine, tandis que l'atropine, un antagoniste non sélectif des récepteurs muscariniques, accroît considérablement la libération d'histamine [1]. Ainsi, des médicaments comme la doxylamine, l'hydroxyzine, l'amitriptyline, la doxépine et l'olanzapine provoquent un antagonisme significatif dose dépendant des récepteurs muscariniques induisant une libération d'histamine. Cette dernière entre alors en compétition avec l'effet antagoniste sur les récepteurs H1 et réduit les effets thérapeutiques des médicaments. L'action de ces médicaments sur les récepteurs muscariniques est également responsable de certains effets indésirables bien connus associés à de nombreux antihistaminiques, comme la bouche sèche, la constipation, la rétention urinaire et la vision floue.

Le Silenor® (doxépine 3 mg et 6 mg) est l'un des antagonistes les plus puissants du récepteur H1 disponibles [8]. En fait, la doxépine a sept fois plus d'affinité pour le récepteur H1 que

tous les autres récepteurs testés. En conséquence, à des doses faibles (3 à 6 mg), la doxépine, qui est normalement un antidépresseur tricyclique, devient sélective pour les récepteurs H1. Quelle que soit la dose, elle montre une amélioration de la qualité du sommeil par rapport au placebo dans toutes les études même si les effets sur la latence du sommeil auto-déclarée divergent parfois entre les études et selon les doses [1, 2].

Les résultats observés avec Silenor® suggèrent qu'il existe une corrélation entre l'augmentation du sommeil et des facteurs autres que le taux sanguin du médicament (une dissociation relative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie). Deux attributs fondamentaux du système histaminergique semblent expliquer les effets uniques de l'antagonisme sélectif du récepteur H1 avec les faibles doses de doxépine, y compris la dissociation pharmacodynamie/pharmacocinétique :

- La libération d'histamine est contrôlée par l'horloge circadienne, qui varie au cours du cycle de 24 h.
- L'histamine est l'un des nombreux systèmes parallèles de promotion de l'éveil. Ces systèmes fonctionnent en harmonie pour maintenir l'éveil et varient également en fonction du cycle de 24 heures [1, 2].

Chez l'homme, on note une absence relative d'effets thérapeutiques au début du sommeil en dépit d'un taux sanguin maximal du médicament. A contrario, on constate des effets pharmacologiques versus placebo supérieurs en fin de nuit. Ces différences peuvent s'expliquer par des changements circadiens, comme la tendance de l'histamine à être à un niveau bas vers le début de la nuit, à s'élever au cours de la nuit et à culminer autour du réveil. Par ailleurs, l'activité de la noradrénaline et de l'hypocrétine/orexine diminuent progressivement pendant la nuit et atteignant leur nadir avant le réveil. Enfin, l'activité des autres systèmes de promotion de l'éveil tend à rester à un niveau bas tout au long de la nuit [1].

À des doses supérieures à 6 mg (les seules doses étudiées sont de 25 et 50 mg), il existe des signes évidents d'une spécificité réduite pour l'antagonisme du récepteur H1. Non seulement la doxépine 25 – 50 mg réduit le sommeil paradoxal, ou stade REM pour *rapid eye movement*, par rapport au placebo, mais induit également un blocage des systèmes de promotion de l'éveil autres que le système histaminique. Ce dernier point est mis en évidence par l'augmentation des effets secondaires anticholinergiques et l'apparition de vertiges provoqués par un blocage de l'acétylcholine et/ou des récepteurs de la noradrénaline [1].

Comme la doxépine, la doxylamine (Donormyl®, Lidene®, Génériques) est un antihistaminique H1. Aux États-Unis la doxylamine est utilisée comme hypnotique à la posologie de 25 mg [9, 10]. En France elle est proposée en pharmacie dans le traitement des insomnies occasionnelles, mais on conseille de ne pas excéder cinq jours consécutifs de traitement. Si l'insomnie persiste, il est conseillé de consulter. L'effet hypnotique de la doxylamine est attendu chez l'adulte à partir d'une dose de 7,5 mg. Le pic sanguin est atteint 2,4 heures après la prise [11]. La demi-vie d'élimination de cette molécule oscille entre 10 et 16 heures [11, 12]. La tolérance semble apparaître rapidement avec la doxylamine comme pour tous les antihistaminiques H1 de première génération [2, 7].

La doxylamine peut poser problème surtout chez les populations âgées chez qui la demi-vie est allongée [12]. Par ailleurs, on constate dans ces populations que la doxylamine est fréquemment mal utilisée, peut-être dû au fait que ce médicament soit disponible sans ordonnance. Il n'est pas rare en effet de voir des patients utiliser la doxylamine pendant plusieurs mois. Même si les cas de dépendance sont rarissimes [13], le mésusage de ce produit concernait 72 % des utilisateurs selon une étude réalisée en 2009 en France [13].

Il est intéressant de s'arrêter sur les affinités respectives de la doxépine et de la doxylamine pour les récepteurs muscariniques pour évaluer leur capacité à induire des effets indésirables de type anticholinergique (Tableau 1).

La doxépine est très affine pour le récepteur H1 ( $K_i = 0,78$  nM), expliquant l'efficacité de faibles doses (3 à 6 mg) sur le sommeil. Les doses pour les propriétés antidépressives de la doxépine sont de l'ordre de 100 mg car l'affinité de la doxépine pour les transporteurs neuronaux de la sérotonine (121 fois moins affine) et de la noradrénaline (74 fois moins affine) est beaucoup moins élevée que pour les récepteurs H1. De son côté, l'affinité de la doxylamine pour le récepteur H1 ( $K_i = 42$  nM) est 53 fois inférieure à celle de la doxépine. Il est donc nécessaire – au moins théoriquement – d'utiliser des doses plus importantes de cette molécule pour bloquer le récepteur H1. Des études en imagerie médicale permettraient d'obtenir des informations à ce sujet [14].

Le second critère important est la sélectivité de ces molécules. La doxépine est respectivement 7 fois et 23 fois plus sélective pour le récepteur H1 que pour les récepteurs muscariniques M5 et M1. Il y a donc bien une interaction préférentielle de la doxépine pour le récepteur H1. Par ailleurs, on constate que la doxylamine est au minimum 4 fois plus sélective pour le récepteur H1 que pour n'importe quel autre récepteur. Bien que modérée, cette sélectivité pour le récepteur H1 permet d'attendre une interaction préférentielle avec les

récepteurs H1 par rapport aux récepteurs muscariniques lors d'utilisation de faibles doses de doxylamine (typiquement 1 comprimé soit 15 mg), limitant ainsi les effets indésirables de type anticholinergique chez l'adulte jeune.

Cette sélectivité pour le récepteur H1 est importante car elle va conditionner l'utilisation de ces antihistaminiques H1 chez les personnes âgées, chez qui l'utilisation de la doxylamine doit rester prudente et pour lesquels il est important de surveiller les effets indésirables atropiniques. La doxépine à faible dose est également utilisable chez les personnes âgées [1]. Du fait des abus en France quant au recours aux benzodiazépines et aux Z-drugs, et surtout du fait de leur mésusage, il est légitime de poser la question de la mise à disposition sur le marché en France du Silenor®. Le Tableau 2 récapitule les principales caractéristiques des deux produits dans les présentations disponibles sur le marché français. La prescription hors AMM d'un demi-comprimé de Quitaxon® 10 mg le soir devrait permettre d'obtenir des effets semblables à l'administration de Silenor®.

En conservant à l'esprit leur différence de sélectivité vis-à-vis du récepteur H1, au vu des données exposées ici suggérant que les agents pharmacologiques ayant pour cible le récepteur H1 de l'histamine sont davantage utiles pour la prolongation du sommeil dans le dernier tiers de la nuit, il serait donc intéressant de proposer la doxylamine comme traitement des insomnies du dernier tiers de la nuit pour maximiser son efficacité.

## Bibliographie

- [1] Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev* 2013;17(4):263-72.
- [2] Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr* 2008;13(12):1027-38.
- [3] Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Buttoo K et al. Pharmacotherapy of Insomnia. *J Cent Nerv Syst Dis* 2018;10:1179573518770672.
- [4] Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalder K. Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1465-73.
- [5] Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70:197-245.
- [6] Monczor F, Fernandez N, Fitzsimons CP, Shayo C et al. Antihistaminergic and inverse agonism: potential therapeutic applications. *Eur J Pharmacol* 2013;715:26-32.

- [7] Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2012;52(6):e210-9.
- [8] Nonaka H, Otaki S, Ohshima E, Kono M et al. Unique binding pocket for KW-4679 in the histamine H1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1998;345(1):111-7.
- [9] Smith GM, Smith PH. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37(5):549-57.
- [10] Sjoqvist F, Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther* 1967;8:48-54.
- [11] Friedman H, Greenblatt DJ. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol* 1985;25:448-51.
- [12] Friedman H, Greenblatt DJ, Scavone JM, Burstein ES et al. Clearance of the antihistamine doxylamine. Reduced in elderly men but not in elderly women. *Clin pharmacokinet* 1989;16:312-6.
- [13] Roussin A, Bouyssi A, Pouche L, Pourcel L et al. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS one* 2013;8(10):e76499.
- [14] Farre M, Perez-Mana C, Papaseit E, Menoyo E et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1 -receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(5):970-80.



Tableau 1

Affinité (K<sub>i</sub> en nM) de la doxépine et de la doxylamine sur les sites de liaison recombinants humains sur cellules CHO ou HEK-293. Adapté de (1)

Sites de liaison	Doxépine	Doxylamine
H1	0,78	42
H3	>10000	>10000
alpha1b	12	>10000
alpha2a	1100	>10000
alpha2b	28	>10000
alpha2c	96	>10000
M1	18	490
M2	230	2100
M3	25	650
M4	20	380
M5	5,6	180
transporteur NA	58	>10000
transporteur 5-HT	95	>10000
transporteur DA	-	>10000
5-HT2A	11	>10000
5-HT2C	200	>10000

Tableau 2

Propriétés comparées des deux molécules dans les spécialités disponibles en France

	Doxépine	Doxylamine
Dosage utilisé en France	10 mg	15 mg
Spécialités	QUITAXON	DONORMYL, LIDENE
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé sécable	Comprimé pelliculé sécable
Indication thérapeutique selon AMM	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)	Insomnie occasionnelle chez l'adulte
Mode d'administration	La prise la plus importante peut être donnée le soir pour faciliter le sommeil	Une seule prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher
Cibles pharmacologiques principales	Récepteur histaminique H1 (et transporteurs neuronaux NA et 5-HT)	Récepteur histaminique H1
Rapport sélectivité H1/ M1	23 fois plus sélective pour H1	11,66 fois plus sélective pour H1
Demi-vie d'élimination	10-15h	10-16h
Dosage utilisé aux USA pour insomnie	3-6 mg pour insomnie de maintien	25 mg pour insomnie