

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2007

Thèse n° **3325**

14

**LES MEDICAMENTS DANS LE TRAITEMENT DES  
VERTIGES**

**THESE**

**POUR LE**

**DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 176070 5

*Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2007 à Limoges*

**Par**

**Nicolas GUILHEM**

**Né le 17 mars 1979 à Charenton-le-Pont (Val de Marne)**

**JURY**

Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX.....Président

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SAUVAGE.....Directeur de Thèse

Madame Catherine FAGNERE, Maître de Conférences.....Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

1.9.2006

## FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX  
ASSESEUR : Madame le Professeur Dominique CHULIA  
ASSESEUR : Monsieur Francis COMBY

### PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION- THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALÉNIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHÉMATIQUES

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

**ATER A MI-TEMPS :**

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scce M.le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scce M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scce M.le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scce M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scce Mme le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scce M. le Prof. BUXERAUD

Monsieur le Professeur Gérard Habrioux,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je vous en remercie sincèrement.

En outre je tiens particulièrement à saluer la disponibilité et l'intérêt que vous accordez à chaque étudiant en tant que Doyen de la Faculté de Pharmacie. Merci également pour la qualité de votre enseignement tout au long de ce cursus.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Sauvage,

L'implication et le soutien que vous m'avez consentis m'ont beaucoup touché. Le fait que vous dirigiez et jugiez cette thèse inscrira pour toujours dans ma mémoire la solennité de cet événement.

Veillez accepter toute ma gratitude et mon profond respect pour tout ce que vous accomplissez.

A Madame Catherine Fagnère,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu la chance de débiter mon cursus avec vous, c'est également sous votre bienveillance que je l'achève et le souvenir de votre gentillesse et de votre implication auprès des étudiants restera encre en moi.

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Je dédie cette thèse,

A mes parents, pour l'amour et l'éducation qu'ils m'ont offerts

A Charlotte, ma future épouse

A mon frère Fabien, pour les moments inoubliables passés ensemble

A ma famille, Jean-Marie et Huguette ainsi qu'à la mémoire de Georges et Marcel

A ma future belle famille, Aline et Jean-Pierre

A mes amis de la faculté avec qui j'ai passé de très bons moments et de longues soirées (et j'ai pas dit mon dernier mot !) Caro, Fred, Coach, Nico, Jul, Pedro, Cissou, Tomy, Dédé, Ruzor, Guillaume, Anne-Cé, Pierro, à toute l'équipe de rugby et à tous ceux de la corpo (sans oublier Coco et Nicole)

A mes amis chasseurs et pêcheurs, pour leur amitié sincère et les magnifiques instants passés ensemble : Jean-Pierre et Chantal, Daniel, Michel, Maurice, Ellie et tous mes autres compagnons de campagne.

A mes amis pharmaciens, en particulier Antoine et Tony pour leur soutien et leur amitié.

A Anis et Alma pour la complicité et l'exclusivité qu'elles m'accordent.

# **PLAN**

## **1/ INTRODUCTION**

### **2/ Anatomophysiologie de l'appareil vestibulaire**

- 2.1/ Structure du labyrinthe vestibulaire
- 2.2/ Situation du labyrinthe vestibulaire
- 2.3/ Fonction des capteurs sensoriels
- 2.4/ Les cellules ciliées sensorielles
- 2.5/ Cas du canal semi vestibulaire
- 2.6/ Les canaux semi-vestibulaires fonctionnent par paire
- 2.7/ Fonctionnement du système otolithique
- 2.8/ Transmission nerveuse par le nerf vestibulaire

### **3/ Neurochimie des voies vestibulaires**

- 3.1/ Au niveau du labyrinthe
- 3.2/ Au niveau du noyau vestibulaire
- 3.3/ Au niveau du tronc cérébral

### **4/ Pathologies vestibulaires**

- 4.1/ Symptômes du vertige
- 4.2/ Syndrome vestibulaire
- 4.3/ Causes du vertige
- 4.4/ Objectifs du traitement

### **5/ Traitement médicamenteux du vertige**

- 5.1/ Bases neuropharmacologiques
- 5.2/ Médicaments proposés dans le traitement du vertige

### **6/ Résultats**

- 6.1/ Mode d'évaluation
- 6.2/ Traitement de la crise
- 6.3/ Résultats dans les syndromes destructifs brutaux unilatéraux
- 6.4/ Résultats dans le traitement de la maladie de Menière

### **7/ Discussion**

### **8/ CONCLUSION**

## **ANNEXES**

## **TABLE DES MATIERES**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## 1/ INTRODUCTION

Le vertige est un symptôme subjectif défini comme **une illusion de mouvement** des objets par rapport au sujet ou du sujet par rapport aux objets. On estime que 5 % des patients consultant un médecin généraliste se plaignent de vertiges. Chaque année, les vertiges donnent ainsi lieu à x prescriptions médicales pour un total de x euros traduisant par là le caractère invalidant mais souvent méconnu de ce symptôme et la forte demande des patients.

Les médicaments prescrits dans les vertiges sont de deux types. Les uns sont des antivertigineux proprement dits, ils doivent être considérés comme des médicaments destinés au traitement symptomatique des vertiges quelle que soit leur cause. Les autres sont à visée étiopathogénique et visent à traiter l'affection qui provoque ces vertiges.

La physiopathologie des vertiges est donc essentielle à connaître. Ce symptôme traduit en effet l'atteinte d'un point quelconque du système vestibulaire dont le rôle est de donner la conscience du mouvement de la tête dans l'espace et de sa position par rapport à la gravité. Le système vestibulaire génère aussi des réflexes destinés à stabiliser le regard pendant le mouvement et à stabiliser le corps en dépit des forces contraires.

Le système vestibulaire comprend 1°) les capteurs d'accélération angulaire et linéaire de la tête situés dans l'oreille interne 2°) le nerf vestibulaire qui véhicule les informations d'accélération jusqu'au noyau vestibulaire situé dans le tronc cérébral 3°) les centres d'intégration et de traitement du signal contenus dans le tronc cérébral sous contrôle cérébelleux. 4°) le cortex pariéto-temporal où les notions d'orientation dans l'espace et par rapport à la gravité deviennent conscientes. D'autre part, le noyau vestibulaire est connecté aux noyaux oculomoteurs du tronc cérébral, à la corne antérieure de la moelle cervicale et dorsolombaire et au noyau du nerf pneumogastrique.

En fonction du siège de ces atteintes, il existe des symptômes associés qui peuvent requérir un traitement spécifique: surdité, acouphènes, nausées, vomissement, troubles de l'équilibre et cervicalgies. Dans tous les cas, un examen médical est indispensable pour rechercher des signes neurologiques car les vertiges et surtout les troubles de l'équilibre peuvent traduire une affection grave telle qu'un accident vasculaire cérébral cérébelleux ou une tumeur de la fosse cérébrale postérieure.

L'approche du traitement des vertiges a d'abord été de considérer que ce symptôme était l'équivalent du mal des transports par analogie avec une hyperstimulation des deux oreilles internes. Puis, après qu'on a envoyé l'homme dans l'espace, s'est confortée l'idée que le vertige était le résultat d'un conflit sensoriel au sein du système vestibulaire, le plus souvent entre les deux oreilles droite et gauche ou encore au sein d'une même oreille entre les différents capteurs d'accélération. Cette idée réductrice est maintenant plus ouverte pour tenir compte et impliquer les autres systèmes qui régissent l'équilibre : la vision et le système proprioceptif sous contrôle de l'ensemble de l'encéphale.

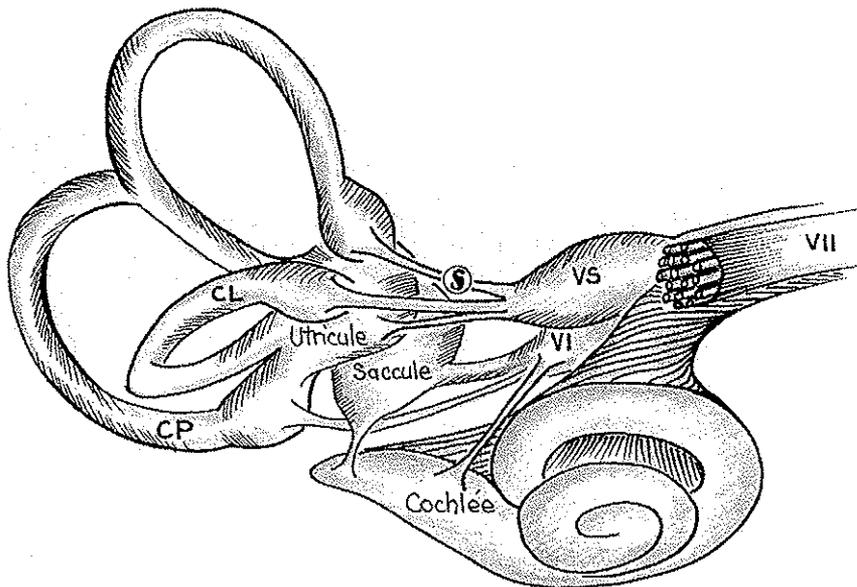
Enfin, plus récemment s'est développée la notion qu'après une lésion vestibulaire, les patients guérissaient spontanément par un mécanisme de compensation centrale qu'il fallait favoriser et non pas entraver.

Enfin, se développent actuellement de nouvelles conceptions issues des progrès en matière de recherche biomoléculaire.

## 2/ Anatomophysiologie de l'appareil vestibulaire :

### 2,1/ Structure du labyrinthe vestibulaire :

Il comprend deux types de structures correspondant à deux types de capteurs sensoriels : les canaux semi-circulaires et les organes otolithiques. Les canaux semi-circulaires sont au nombre de six. Il existe de chaque côté un canal semi-circulaire horizontal et deux canaux semi-circulaires verticaux : le canal semi-circulaire antérieur et le canal semi-circulaire postérieur. Les organes otolithiques sont au nombre de quatre : de chaque côté, un utricule et un saccule (fig.1).



**Figure 1 : Structure de l'oreille interne. CL = canal latéral ou horizontal. CP = canal postérieur. VS = nerf vestibulaire supérieur. VI = nerf vestibulaire inférieur. VII = nerf facial.**

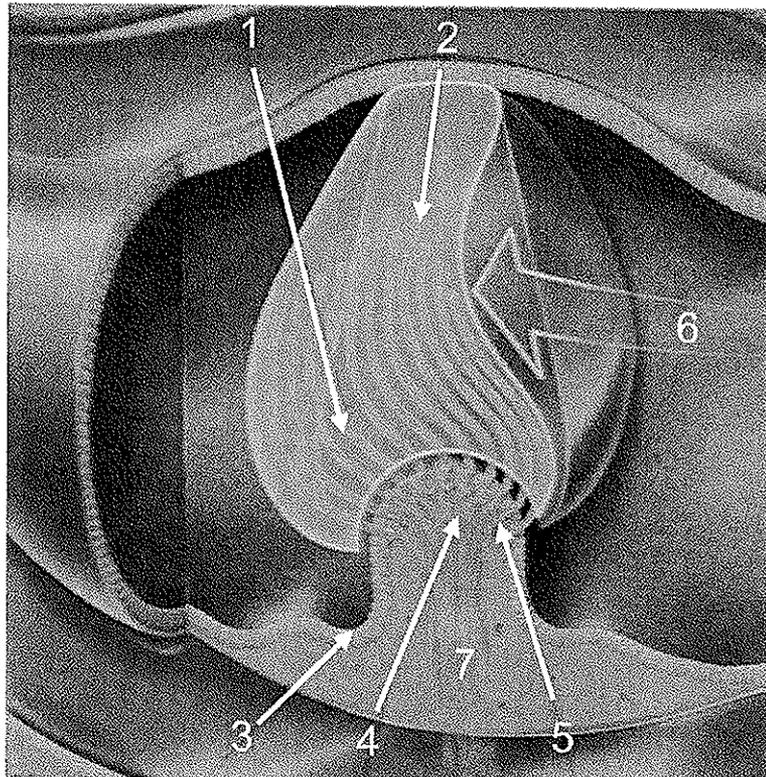
## **2,2/ Situation du labyrinthe vestibulaire :**

Les structures du labyrinthe vestibulaire sont profondément enfouies dans le rocher, la pyramide osseuse faisant partie de l'os temporal. Ces structures, ainsi que celles destinées à l'audition sont situées dans des cavités osseuses constituant le labyrinthe osseux. Le labyrinthe postérieur contient les organes de l'équilibration tandis que le labyrinthe antérieur est consacré à l'audition (cochlée). Les capteurs sensoriels proprement dits, y compris ceux de l'audition sont contenus dans le labyrinthe membraneux, tubule enroulé sur lui-même commun au labyrinthe antérieur et au labyrinthe postérieur. Le labyrinthe membraneux contient un liquide : l'endolymphe qui joue un rôle important dans le fonctionnement des canaux semi-circulaires et des cellules sensorielles auditives. Il est sécrété dans certaines zones du labyrinthe membraneux et s'évacue vers les espaces sous arachnoïdiens par les voies endolymphatiques. Entre labyrinthe membraneux et cavités osseuses existe un autre liquide : la périlymphe qui amortit les vibrations et protège les structures fragiles de l'oreille interne.

## **2,3/ Fonction des capteurs sensoriels :**

Les deux types de capteurs sensoriels ont chacun une spécificité fonctionnelle. Les canaux semi-circulaires renseignent sur les rotations de la tête dans les trois plans de l'espace : ils détectent les accélérations angulaires (fig. 2). Les organes otolithiques renseignent sur l'orientation de la tête par rapport à la gravité et sur ses déplacements linéaires : ils détectent les accélérations linéaires. Les capteurs vestibulaires sont activés de façon maximale lorsque la tête se meut dans le plan de chacun de ces capteurs.

a) Le canal horizontal est activé optimalement pour une rotation céphalique dans un plan horizontal. Bien entendu, il répond aussi à des mouvements de la tête hors de ce plan avec une intensité moindre, proportionnelle au cosinus de l'angle de la tête avec le plan horizontal. Ce capteur ne répond donc plus que lors des mouvements de la tête perpendiculaires au plan des canaux horizontaux (puisque, dans ce cas,  $\cos 90^\circ = 0$ ).



**Figure 2 : Fonctionnement d'un canal semi-circulaire. 1 = cils des cellules ciliées profondément dans la cupule. 2 = cupule fermant hermétiquement le canal semi-circulaire. 3 = épithélium du canal semi-circulaire. 4 = crête ampullaire supportant la cupule. 5 = cellules neurosensorielles dont les cils sont enchâssés dans la cupule. 6 = pression inertielle de l'endolymphe déclenché par une rotation de la tête dans le plan du canal et déformant la cupule et les cils sensoriels.**

b) Ce qui vient d'être dit pour le canal horizontal est également vrai pour les autres canaux, ce qui explique que nous puissions détecter les rotations angulaires de la tête quelles que soient leurs trajectoires.

c) Le capteur utriculaire détecte préférentiellement les accélérations linéaires dans le plan horizontal, le capteur sacculaire dans un plan vertical.

## 2,4/ Les cellules ciliées sensorielles :

La spécialisation fonctionnelle est rendue possible grâce à la différenciation du neuro-épithélium sensoriel vestibulaire. Ce dernier est situé dans l'oreille interne, au niveau des crêtes ampullaires pour les canaux semi-circulaires, et au niveau des macules pour les organes otolithiques. Il contient des cellules ciliées. Ces cellules présentent à leur pôle apical une différenciation ciliaire. Les études en microscopie à balayage ont montré la présence à leur pôle apical d'environ 40 à 70 stéréocils par cellule et d'un kinocil unique (fig. 3). Cette différenciation ciliaire en stéréocils et en kinocil dote le neuro-épithélium vestibulaire de ce que l'on appelle un axe morphologique de polarité. Cet axe morphologique renseigne le système nerveux central sur le sens de rotation de la tête dans l'espace (rotation de la tête vers la gauche ou vers la droite dans le cas du système canalaire horizontal).

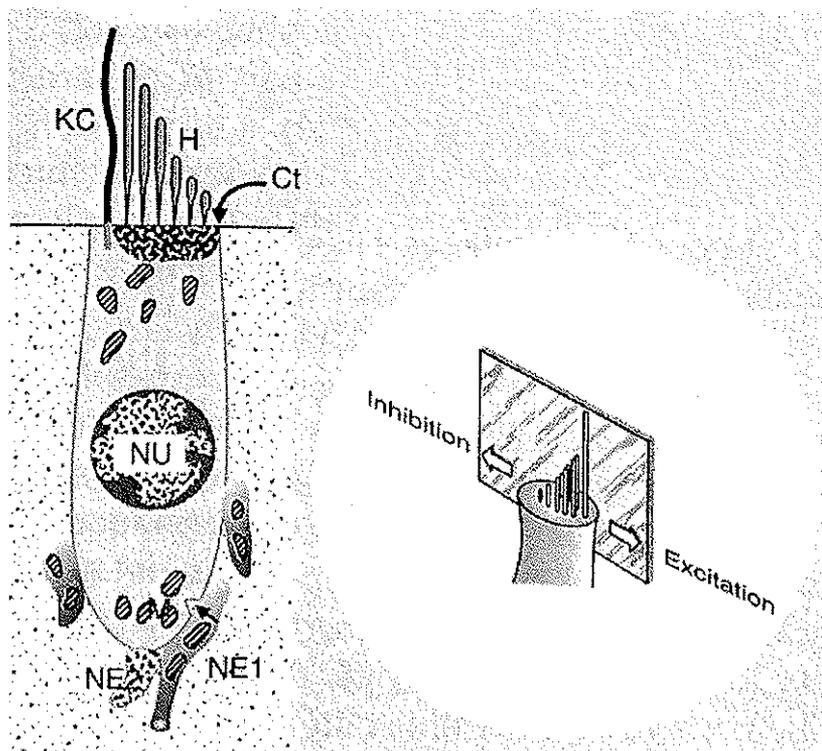


Figure 3 : Cellule sensorielle vestibulaire. KC = kinocil. NE1 = fibre nerveuse afférente. NE2 = fibre nerveuse efférente. H = cellule ciliée. Ct = plaque cuticulaire. NU = noyau

### **2,5/ Cas du canal semi-circulaire :**

Pendant les mouvements de la tête, le liquide endolymphatique qui remplit le canal se déplace en sens contraire des mouvements de la tête. Ce déplacement entraîne une bascule latérale de la cupule qui ferme ce canal. Ce mouvement de l'endolymphe entraîne une inclinaison des cils sensoriels. S'ils s'inclinent en direction du stéréocil, les cellules ciliées sont activées et les fibres du nerf vestibulaire augmentent leur fréquence de décharge. À l'inverse, si les cils s'inclinent du côté opposé, les cellules sont inhibées et le nerf vestibulaire décharge moins. Le sens du mouvement se traduit en clair par une augmentation ou une diminution de la fréquence de décharge des fibres du nerf vestibulaire.

### **2,6/ Les canaux semi-circulaires fonctionnent par paire :**

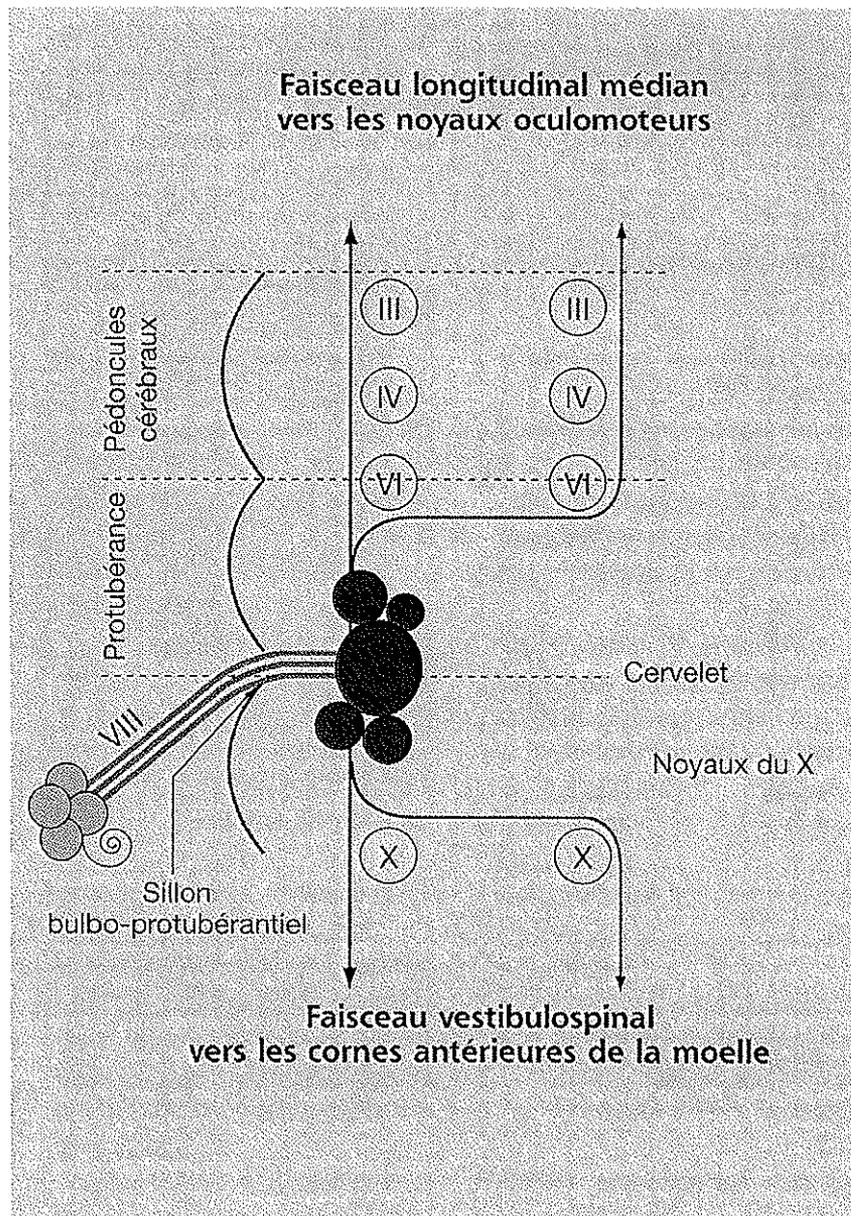
Par exemple, pour les deux canaux horizontaux, lorsque les fibres vestibulaires afférentes d'un même côté sont activées, les fibres homologues situées de l'autre côté sont inhibées. C'est un système de codage neuronal réciproque en « push-pull » qui augmente la sensibilité du système.

### **2,7/ Fonctionnement du système otolithique :**

Il fonctionne de manière différente. Une des principales raisons de cette différence provient du fait que l'extrémité des stéréocils des cellules ciliées maculaires est englobée dans un gel de mucopolysaccharides incrusté de cristaux de carbonate de calcium, les otolithes. L'ensemble gel et otolithes a donc une densité élevée comparée à la densité du liquide endolymphatique. Un petit déplacement de la tête dans l'espace va provoquer un mouvement de cisaillement des cils, responsable d'une activation des cellules sensorielles. La densité élevée de la membrane otolithique permet aux otolithes de répondre rapidement à de petits changements d'orientation ou d'accélération linéaire de la tête : le système otolithique a les propriétés d'un capteur inertiel.

## 2,8/ Transmission nerveuse par le nerf vestibulaire :

Ces différentes informations générées par les cellules ciliées sont ensuite transmises par le nerf vestibulaire (VIIe paire crânienne) aux noyaux vestibulaires situés dans le tronc cérébral via des neurones appelés neurones vestibulaires afférents primaires.



**Figure 4 : Connexions des capteurs sensoriels vestibulaires avec les noyaux oculomoteurs et la corne antérieure de la moelle.**

## **2,9/ Première intégration au niveau du noyau vestibulaire :**

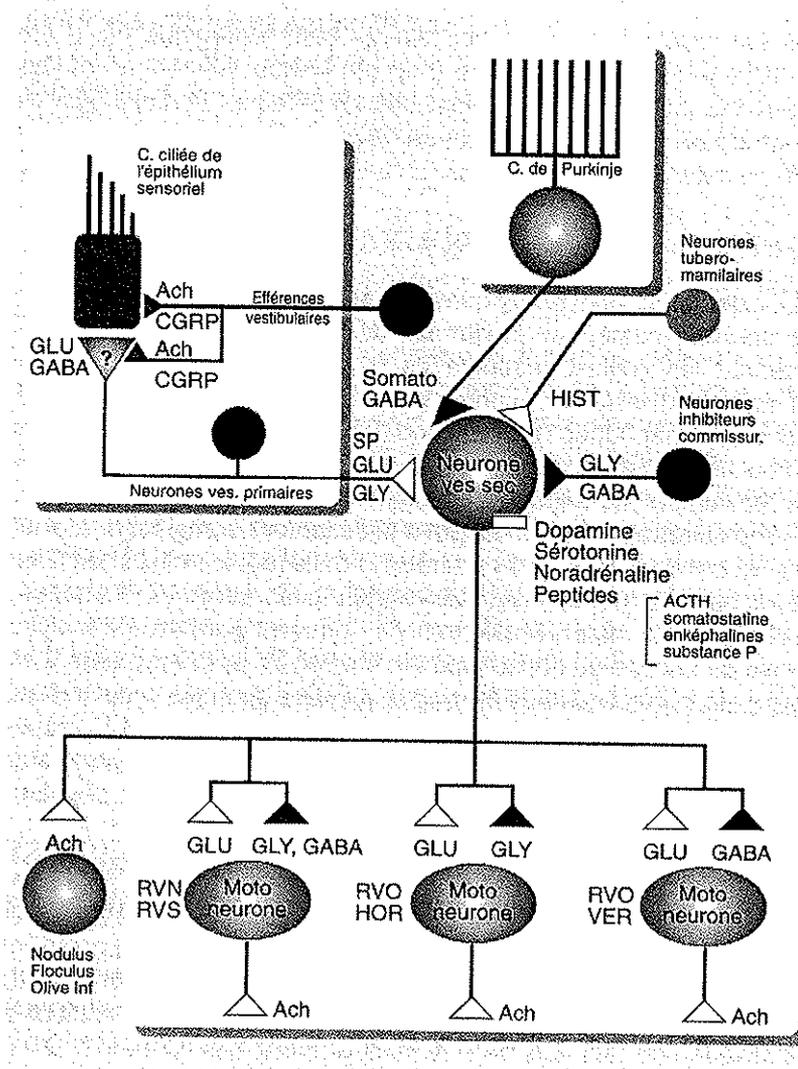
Au niveau du noyau, les informations sont dirigées vers deux systèmes : le système vestibulo-spinal et le système vestibulo-oculomoteur.

Le système vestibulo-oculomoteur permet la stabilisation de l'image visuelle sur la rétine pendant les mouvements de la tête. Il existe un réflexe vestibulo-oculaire qui induit des mouvements oculaires lents compensateurs dans le même plan que le plan de rotation de la tête, mais orientés dans une direction opposée. Le deuxième neurone part du noyau vestibulaire et connecte le noyau oculomoteur correspondant (fig. 4). Les motoneurones des noyaux extra-oculomoteurs innervent ensuite les différents muscles extra-oculomoteurs. Schématiquement, ceux du noyau abducens VI innervent les muscles droits externes : ils sont donc impliqués dans les mouvements horizontaux de l'œil. Les motoneurones des noyaux oculomoteurs III innervent les muscles petits obliques, droits inférieurs et droits internes. Enfin, les motoneurones des noyaux cochléaires IV innervent les muscles grands obliques. Ils sont donc mis en jeu dans les mouvements verticaux et obliques de l'œil.

Le système vestibulo-spinal participe aux réactions d'équilibration de la tête et du corps dans l'espace. Il se répartit en plusieurs faisceaux dont les axones qui le composent établissent des contacts synaptiques avec les motoneurones de la corne antérieure de la moelle.

### 3/ Neurochimie des voies vestibulaires :

Les connaissances biochimiques concernant le système vestibulaire restent partielles. Les études les plus récentes portent sur la neurotransmission. Elles ont permis de mettre en évidence un certain nombre de neuromédiateurs au sein des structures vestibulaires.



**Figure 5 : Neurochimie des voies vestibulaires.** Abréviations : neurone ves. sec. : neurone vestibulaire secondaire ; neurones ves. primaires : neurones vestibulaires primaires ; RVN : réflexe vestibulo-nucal ; RVS : réflexe vestibulo-spinal ; RVO HOR : réflexe vestibulo-oculaire horizontal ; RVO VER : réflexe vestibulo-oculaire vertical, HIST : histamine, GLY : glycine, SOMATO : somatostatine, Ach : acétylcholine, GLU : glutamate. Les voies excitatrices sont représentées en blanc et les voies inhibitrices en noir (d'après de Waele 1995).

### **3,1/ Au niveau labyrinthique :**

A partir de l'épithélium sensoriel des récepteurs vestibulaires, naissent des messages afférents qui vont gagner, par l'intermédiaire du nerf vestibulaire, le complexe nucléaire vestibulaire. Ces messages afférents sont contrôlés par des fibres efférentes, également véhiculées par le nerf vestibulaire et dont le corps cellulaire est situé dans le plancher du IV<sup>e</sup> ventricule. C'est l'acétylcholine qui intervient comme neuromédiateur dans ce rétrocontrôle. Le rôle physiologique de ce système efférent paraît double, à la fois excitateur et inhibiteur des messages afférents, avec, sans doute, une spécificité de ces deux actions selon qu'il s'agit d'une activité afférente tonique (contrôle du tonus musculaire luttant essentiellement contre les forces de la gravité) ou bien d'une activité phasique (contrôle de l'équilibre au cours du mouvement).

### **3,2/ Au niveau du noyau vestibulaire :**

Le système histaminergique semble avoir d'importantes relations avec les noyaux vestibulaires [de Waele 1993]. Les neurones histaminergiques ont leurs corps cellulaires situés dans l'hypothalamus postérieur, et leurs axones se projettent de façon diffuse à de nombreuses aires corticales et sous-corticales, tels le cortex télencéphalique, le mésencéphale, et les noyaux du tronc cérébral. Les neurones histaminergiques modulent surtout la réceptivité de leurs neurones cibles plus qu'ils ne transmettent une information. Trois types de récepteurs pré- (les récepteurs H<sub>3</sub>) et post-synaptiques histaminergiques (les récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>) ont été individualisés : les récepteurs H<sub>1</sub> sont couplés au phosphatidylinositol, alors que les récepteurs H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub> sont respectivement couplés à l'adénylcyclase et aux protéines G. Plusieurs données suggèrent que l'histamine pourrait être un neuromodulateur du système vestibulaire central :

- les antihistaminiques améliorent, chez l'homme, la symptomatologie vertigineuse et sont efficaces dans la prévention du mal des transports [Matsuoka 1985].
- les antagonistes H<sub>3</sub> accélèrent le relargage d'histamine en bloquant sa dégradation et accélèrent chez le chat la compensation des troubles posturaux et oculomoteurs qui surviennent après hémilabyrinthectomie [Peppard 1986].
- chez le cobaye, le gain du réflexe vestibulo-oculaire horizontal est diminué de façon dose-dépendante après une injection intrapéritonéale d'un antagoniste des récepteurs H<sub>3</sub> [Yabe 1993].

L'interprétation de ces données est cependant difficile car l'effet observé peut résulter de l'interaction de l'antagoniste au niveau de récepteurs vestibulaires centraux, mais aussi au niveau de récepteurs situés dans d'autres structures interagissant avec le système vestibulaire.

### **3,3/ Au niveau du tronc cérébral :**

Les données sont très parcellaires. La plupart des auteurs [FELTEN 1983] retient l'absence d'innervation catécholaminergique décelable au niveau des noyaux vestibulaires. Cependant il n'est pas impossible que l'absence de terminaisons adrénérgiques, noradrénérgiques et dopaminérgiques ne soit qu'apparente et explicable par un défaut de sensibilité des méthodes utilisées. Toutefois il faut signaler [GUIDETTI 1984] que la variation des influx proprioceptifs au niveau de la musculature cervicale entraîne expérimentalement chez l'animal une adaptation du métabolisme de la noradrénaline du locus cœruleus qui projette des efférences sur le cervelet et intervient donc dans l'équilibration.

Intéressantes sont les expérimentations animales qui apparentent le vertige à la nociception. Ainsi, pour certains : l'enképhaline et la substance P semblent être les neuromédiateurs les plus engagés dans les connexions du système vestibulaire avec la substance réticulée et les centres végétatifs. La sérotonine et le GABA apparaissent comme les neuromédiateurs les plus impliqués dans la régulation exercée par le cervelet sur le complexe vestibulaire.

L'ensemble des expérimentations a été réalisé sur des modèles animaux. Elles ne sont donc pas obligatoirement extrapolables à l'homme. Par ailleurs elles souffrent des limites propres de l'immunocytochimie dont la sensibilité quantitative est faible et peut être responsable de faux négatifs. Enfin, même lorsqu'il s'agit de systèmes neuronaux ou de composés biochimiques solidement identifiés il n'apparaît pas toujours possible de préciser leur modalité d'intervention. La neuromédiation du système vestibulaire représente donc une voie d'étude qui, dans les années qui viennent, devrait conduire à l'identification de thérapies nouvelles plus spécifiques et donc a priori plus efficaces.

## **4/ Pathologie vestibulaire :**

### **4,1/ Symptôme vertige :**

Le terme "vertige" ("vertigo" ou "dizziness" en anglais) recouvre pour le patient et parfois dans le langage médical courant des troubles fonctionnels très variés parmi lesquels la distinction entre vertiges vrais et pseudo-vertiges s'établit essentiellement à partir des données d'interrogatoire.

#### **4,1,1/ Vertiges vrais :**

Il s'agit d'une illusion de mouvement rotatoire des objets par rapport au sujet ou inversement. Les vertiges vrais sont des sensations vertigineuses avec illusion du mouvement provoquée ou aggravée par les déplacements de la tête, sensation de chute ou au contraire de mouvement ascensionnel, de roulis, de tangage ou d'instabilité pseudo-ébrieuse. Cette symptomatologie, ainsi isolée, correspond à la manifestation cardinale d'une atteinte du système vestibulaire précédemment décrite. L'atteinte d'un des éléments de ce système vestibulaire entraîne, outre le vertige, une déviation lente des yeux vers le côté détruit (avec un mouvement de rappel rapide du côté sain constituant ainsi ce qu'on appelle le nystagmus), une déviation des index voire de l'axe du corps également vers le côté détruit, des signes neuro-végétatifs de type nausées, des vomissements, des sueurs et des troubles du rythme cardiaque.

#### **4,1,2/ Les pseudo-vertiges : leur formulation est variée :**

Instabilité ressentie au niveau des membres inférieurs, troubles de l'équilibre qui font plutôt penser à une pathologie neurologique en particulier cérébelleuse ; étourdissements, lipothymie avec possible caractère postural, parfois d'origine cardiovasculaire ; sensation de flottement, de tête vide, de chute imminente, dans un contexte anxio-phobique : ces manifestations, à l'opposé des précédentes, ne correspondent en aucun cas à une atteinte du système vestibulaire et ne s'accompagnent donc pas de signes d'examen évocateurs.

### 4,1,3/ Notion de conflit sensoriel :

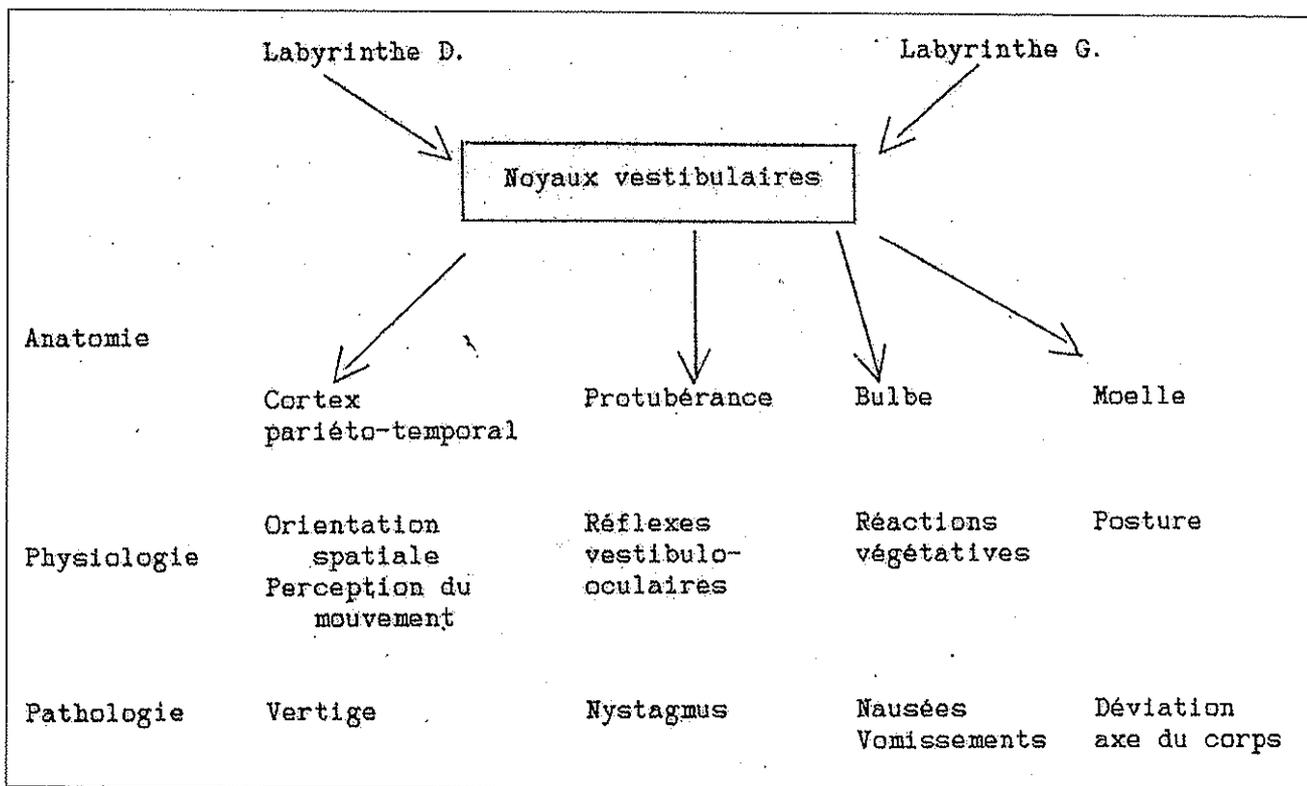
Le vertige est une illusion de déplacement mais il faut comprendre aussi qu'il s'agit en fait de l'émergence désagréable au niveau conscient d'un conflit sensoriel impliquant l'appareil vestibulaire. Dans la plupart des cas, le conflit naît entre les deux oreilles. Par exemple, chez le sujet sain, l'irrigation d'une l'oreille avec un courant d'eau froide à 20° d'un seul côté pendant 30 secondes provoque un violent vertige et un nystagmus par refroidissement des canaux semi-circulaires. Pourtant, il est banal de se baigner dans l'eau froide et avoir de l'eau dans les deux oreilles. Mais ceci ne déclenche aucun vertige. La raison en est que dans ce dernier cas, les deux côtés sont refroidis de manière parfaitement symétrique et qu'aucun conflit n'apparaît. De la même façon si on détruit symétriquement les deux oreilles internes comme cela se passait avec les injections de streptomycine ou d'autres antibiotiques, on produit un déséquilibre mais aucun vertige, c'est à dire aucune illusion de mouvement. De manière générale, la privation complète des deux fonctions vestibulaires provoque un déséquilibre prédominant dans l'obscurité, mais aucun vertige.

Ainsi, c'est le déséquilibre ou la dysharmonie qui règnent entre les deux oreilles internes qui créent le vertige. Lorsque l'on amène les deux appareils vestibulaires au même niveau, le conflit sensoriel disparaît et le vertige aussi. Ces notions schématiques sont indispensables pour comprendre les modalités du traitement symptomatique vestibuloplogique. Chez les sujets en proie à une crise de vertige, le principe du traitement consiste à rendre les deux oreilles symétriques. C'est à dire, dans la plupart des cas à abaisser le tonus dans l'oreille restée saine avec des médicaments dits vestibuloplogiques.

## 4,2/ Syndrome vestibulaire :

### 4,2,1/ Signes cardinaux :

En fait, le symptôme vertige n'est pas un symptôme isolé. Dans la plupart des cas, il entre dans un syndrome clinique appelé syndrome vestibulaire où il est accompagné d'autres signes cliniques traduisant précisément l'atteinte du système vestibulaire et authentifiant le symptôme vertige qui lui est un symptôme déclaratif. Ces autres signes cliniques témoignent des connexions vestibulaires avec les autres structures du tronc cérébral (fig. 6).



**Figure 6 : corrélations entre les symptômes cardinaux du syndrome vestibulaire et l'anatomophysiologie du système vestibulaire**

Les autres signes cardinaux du syndrome vestibulaire sont :

- 1°) le nystagmus vestibulaire témoignant des connexions du noyau vestibulaire avec les noyaux oculomoteurs. C'est un déplacement rythmique des globes oculaires, constitué d'une phase lente dirigée vers le côté atteint et d'une phase rapide qui ramène l'œil à sa position de départ.
- 2°) des signes de déséquilibre avec ataxie labyrinthique témoignant des connexions du noyau vestibulaire avec les cornes antérieures de la moelle. Le patient peut ressentir au minimum une sensation de pseudo-ébrüité et au maximum se trouver projeté sur le sol. Lors de la station debout, il existe une déviation latérale du corps, lente et progressive survenant après un temps de latence et tendance à la chute. La marche est généralement déviée du côté atteint.

- 3°) des désordres neurovégétatifs résultant des connexions du noyau vestibulaire avec le noyau du pneumogastrique : nausées, vomissements, sueurs, pâleur et bradycardie. Il s'y associe un retentissement psychique intense avec angoisse et réactions émotives plus ou moins spectaculaires.

A ces signes cardinaux, il faut ajouter les signes révélés par les examens complémentaires, en particulier, les troubles de la réflectivité vestibulaire testée par l'épreuve calorique chaude ou froide (voir plus haut) qui induisent des nystagmus réactionnels dont la vitesse de la phase lente peut être mesurée par électro-nystagmographie ou mieux par vidéo-nystagmographie.

#### **4,2,2/ Types de syndromes vestibulaires :**

Au terme du bilan précédent, on pourra distinguer un syndrome vestibulaire périphérique touchant les capteurs de l'oreille interne d'un syndrome vestibulaire central lésant les connexions vestibulaires centrales.

##### **a) Atteinte unilatérale labyrinthique ou atteinte du nerf vestibulaire :**

Dans les conditions physiologiques, pour un sujet tête immobile, partent des deux labyrinthes une excitation équivalente en direction des noyaux vestibulaires. Cette excitation est faite de potentiels d'action et constitue des décharges dites toniques. Une stimulation labyrinthique normale, par exemple lors d'une rotation de la tête, va entraîner dans un labyrinthe une augmentation de fréquence des influx nerveux et une diminution d'activité au niveau du labyrinthe controlatéral. C'est l'intégration au niveau cortical de ces deux informations controlatérales de sens opposé qui est interprétée comme une rotation de la tête. L'atteinte d'un appareil vestibulaire est à l'origine d'une incoordination des informations périphériques responsable de la symptomatologie vertigineuse. Ce type de vertige est dit d'origine périphérique. Les manifestations vertigineuses y sont franches et le syndrome vestibulaire net et harmonieux.

##### **b) Atteinte des noyaux vestibulaires, de leurs connexions ou des voies vestibulo-corticales.**

Il s'agit alors de vertige d'origine centrale. La symptomatologie vertigineuse est souvent moins nette que dans les atteintes périphériques, le syndrome vestibulaire est dysharmonieux. Les signes associés sont fréquents (diplopie, dysarthrie, déficit sensitivomoteur...) et témoignent d'une atteinte plus diffuse du tronc cérébral.

#### **4,2,3/ Evolution du syndrome vestibulaire : la compensation centrale**

La notion de compensation centrale illustre le fait qu'après une lésion vestibulaire unilatérale irréversible, le vertige et le nystagmus disparaissent en quelques jours chez un enfant, en quelques semaines chez un adulte et en quelques mois, voire jamais chez un sujet âgé. Par exemple, après une fracture du rocher ayant définitivement détruit l'oreille interne, les vertiges finissent par disparaître ainsi que le déséquilibre et le nystagmus. Le patient va mieux alors que la fonction vestibulaire n'a pas récupéré. Ceci est possible grâce au mécanisme de compensation centrale. Ce mécanisme rétablit l'équilibre entre les deux noyaux vestibulaires et fait disparaître la symptomatologie. Il implique de nombreuses structures du système nerveux central : le cervelet, l'olive inférieure et les formations réticulaires.

Il est démontré que la compensation centrale est favorisée si le sujet garde une activité normale et n'est pas privé des afférences visuelles et spinales. Chez l'animal dont on a détruit un seul labyrinthe, le fait de le placer dans l'obscurité ou de le plâtrer des pieds à la tête pendant plusieurs semaines rend toute compensation impossible. Lorsqu'on le remet dans la lumière ou lorsqu'on lui redonne la liberté de ses mouvements, la compensation reprend son cours normal. Toutefois, passé un certain délai, elle ne sera ni tout à fait aussi rapide ni tout à fait aussi complète. Tout se passe comme s'il y avait une période privilégiée immédiatement après la lésion pendant laquelle la compensation avait les meilleures chances de se produire.

A l'inverse, si comme autrefois, en cas de névrite vestibulaire (voir plus loin), le sujet est maintenu au lit et dans le noir pendant plusieurs jours, il persistera des symptômes pendant plusieurs années après l'épisode initial. Dans le cas d'une fracture du rocher due à un accident de la voie publique, l'association fréquente à des fractures du fémur imposant un alitement prolongé retarde la compensation centrale et explique le mauvais pronostic du syndrome post-traumatique des traumatisés crâniens dans lequel les vertiges et les troubles de l'équilibre persistent pendant des années. Sur ces faits reposent les principes de la rééducation vestibulaire. Ils justifient aussi des précautions qui doivent être prises lorsque l'on utilise un traitement vestibuloplégique au long cours [Zee 1985].

### **4,3/ Causes du vertige :**

La pathogénie de chaque cause est différente. A chaque cause correspondent des modalités symptomatiques particulières, qu'il s'agisse de crises vertigineuses aiguës et isolées, de vertiges chroniques ou répétitifs. Ces différentes caractéristiques évolutives sont à retenir car elles modulent l'attitude thérapeutique.

#### **4,3,1/ Hydrops labyrinthique de la maladie de Ménière :**

La pathogénie de la symptomatologie vertigineuse est liée à la survenue et au développement de l'hydrops labyrinthique. La cause la plus communément admise est celle d'un dysfonctionnement du sac endolymphatique, c'est-à-dire de la structure résorbant l'endolymphe. La cause de cette atteinte reste inconnue. Il s'en suit une accumulation progressive du liquide distendant le labyrinthe membraneux. En ce qui concerne le vertige, l'hypothèse la plus classique est la « *rupture du labyrinthe membraneux* ». Sous l'effet de sa distension progressive, le labyrinthe membraneux finit par se rompre avec fuite d'endolymphe dans la périlymphe ce qui se traduit en pratique par un vertige, des bourdonnements d'oreille et une surdité durant plusieurs heures jusqu'à ce que la fistule cicatrise. Chaque crise de la maladie de Ménière est donc caractérisée par l'apparition d'une plénitude dans l'oreille avec acouphène grave suivie de surdité durant plusieurs minutes jusqu'à ce que survienne le grand vertige qui ne dure jamais plus de 24 heures. Entre chaque crise, le malade est parfaitement normal. Toutefois, avec la répétition des crises, l'acouphène et la surdité s'installent définitivement jusqu'à ce que la mort du labyrinthe explique la disparition des crises au prix d'une surdité définitive.

#### **4,3,2/ La canalolithiase du vertige positionnel paroxystique bénin :**

Il est lié à la présence d'un calcul situé dans un canal semi-circulaire (canalolithiase). Le plus souvent c'est le canal semi-circulaire postérieur qui est en cause. Le calcul est constitué à partir du carbonate de calcium des otolithes. La cause est souvent traumatique. Comme son nom l'indique, il s'agit d'un vertige positionnel. Le patient ressent brutalement un violent vertige rotatoire, très anxiogène, dans une position donnée de la tête, toujours la même. C'est en fait le plus souvent une

prise de position alors qu'il est dans son lit et qu'il se retourne d'un côté, ou qu'il se penche, tête tournée (dentiste effectuant un soin en bouche), ou encore qu'il lève la tête vers le haut (ce qui explique qu'il soit souvent confondu avec un vertige d'origine cervicale). Ce vertige dure quelques secondes, une trentaine tout au plus, se reproduit lorsque le sujet revient à la position initiale, mais s'épuise à la reproduction de la manœuvre déclenchante. Il n'y a ni acouphène ni surdité d'accompagnement. Le traitement est physiothérapique, c'est à dire que par la prise de certaines positions particulières (manœuvre de Sémont ou manœuvre d'Epley), on cherche à faire sortir le calcul du canal semi-circulaire pour l'envoyer dans une zone de l'oreille interne où il sera réabsorbé.

#### **4,3,3/ Perte soudaine unilatérale de la fonction vestibulaire :**

##### **a) La névrite vestibulaire**

- C'est l'équivalent de ce qu'est la paralysie faciale à frigore pour le nerf vestibulaire et c'est par ailleurs l'une des causes les plus fréquentes de vertige périphérique. C'est aussi un exemple caractéristique de perte soudaine, complète, unilatérale et isolée de la fonction vestibulaire. Les dénominations sous lesquelles cette entité se trouve rapportée dans la littérature sont multiples : neuronite vestibulaire, neurite vestibulaire, vertige vestibulaire aigu, paralysie vestibulaire aiguë unilatérale, neurolabyrinthite, etc. Cela tient aux incertitudes qui entourent encore sa pathogénie et le site exact de la lésion.

- Cliniquement, la névrite vestibulaire se traduit par la survenue brutale, sans prodromes, d'un grand vertige rotatoire, dont l'intensité atteint son paroxysme en une demi-heure à une heure. L'importance de la sensation vertigineuse est telle qu'elle oblige le patient à se coucher dans son lit, immobile, car le moindre mouvement majore les vertiges. Il s'y associe de violentes nausées avec vomissements. Fait essentiel et dont l'interrogatoire doit s'enquérir, le patient ne signale aucun signe cochléaire, c'est-à-dire ni surdité, ni acouphènes. L'examen au lit, forcément limité chez ce malade qui évite soigneusement toute mobilisation, révèle un nystagmus spontané de type périphérique : il est donc horizontal-rotatoire, diminué par la fixation oculaire. Ce n'est habituellement que le lendemain qu'il est possible de pratiquer certains examens complémentaires susceptibles de confirmer la destruction vestibulaire.

- L'évolution est marquée par une régression assez rapide de la symptomatologie vestibulaire. En quelques jours, la sensation vertigineuse et les signes neuro-végétatifs d'accompagnement vont s'atté-

nuer, autorisant le lever du lit, la reprise de la marche, puis celle d'une activité physique normale au bout d'une semaine. Un léger déséquilibre peut persister quelques temps. Parallèlement, le nystagmus spontané disparaît progressivement en une huitaine de jours. Dans les jours qui suivent sa disparition, il peut cependant être « réveillé » par des manœuvres de mobilisation brusque de la tête. Cette évolution de la symptomatologie vertigineuse, avec sa survenue brutale, son intensité d'emblée maximale, son caractère vestibulaire isolé et sa régression en quelques jours, est éminemment caractéristique de la névrite vestibulaire.

- *Le traitement* vise d'abord à soulager le malade en proie à une violente sensation vertigineuse et à d'incessants vomissements. Il repose sur l'isolement du patient, sur la prescription d'antivertigineux majeurs, d'anti-émétiques, voire de drogues sédatives. Ces dernières doivent n'être prescrites que durant la période critique initiale car, prolongées, elles retardent l'installation d'une compensation centrale.

Dès la phase aiguë passée, le traitement repose sur deux éléments :

- une corticothérapie par voie générale, à doses fortes et dégressives ; de multiples études attestent de l'efficacité de ce type de thérapeutique, ce qui est bien en accord avec la physiopathologie évoquée plus haut d'une neuropathie cédémateuse d'origine virale ;
- la mobilisation énergique du patient, visant à faciliter le développement des phénomènes de compensation centrale qui pallient le déficit sensoriel unilatéral. En pratique, il s'agit très simplement de lever le patient le plus rapidement possible pour le contraindre à utiliser ses « béquilles proprioceptives et visuelles ». La vitesse de la récupération semble manifestement accélérée par les techniques de rééducation vestibulaire.

Ainsi peuvent être réduites au maximum les séquelles de cet accident vestibulaire périphérique, bénin mais souvent spectaculaire.

b) De nombreuses pathologies sont similaires à la névrite vestibulaire dans les contextes différents à condition que la pathologie survienne brutalement : fracture unilatérale du rocher avec commotion labyrinthique ou trait de fracture détruisant l'oreille interne, thrombose de l'artère labyrinthique par un embolie de provenance cardiaque, embolie gazeuse du barotraumatisme, destruction infectieuse du labyrinthe dans le cadre d'une otite aiguë bactérienne ou virale ou dans le cadre d'une otite chronique etc.

#### **4,4/ Objectifs du traitement :**

Ils sont au nombre de trois : diminuer l'angoisse, supprimer les nausées et les vomissements et réduire le conflit sensoriel.

##### **4,4,1/ L'angoisse :**

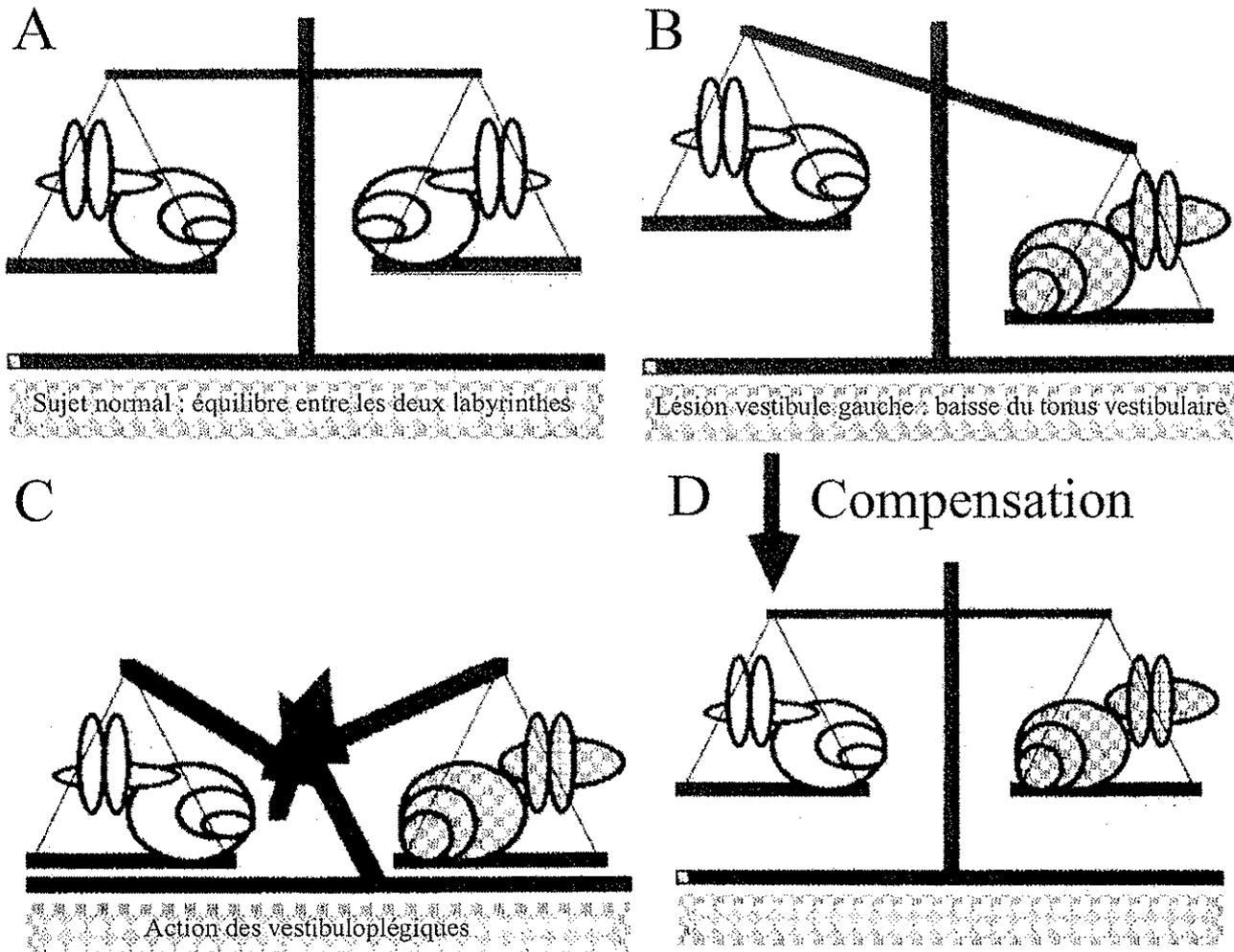
Elle est toujours présente et provient du fait que le patient ne comprend pas ce qui lui arrive. Il craint une affection neurologique grave, en particulier une tumeur du cerveau. Le simple fait de le rassurer, de localiser son « mal » à l'oreille interne et de lui expliquer pourquoi il a davantage de vertiges lorsqu'il bouge la tête, suffit généralement à améliorer la situation.

##### **4,4,2/ Les nausées et les vomissements :**

C'est le symptôme le plus gênant et les antiémétiques peuvent avoir une grande place.

##### **4,4,3/ La réduction du conflit sensoriel :**

Comme on l'a dit précédemment elle consiste dans la plupart des cas à réduire le tonus vestibulaire du côté sain par des traitements vestibuloplégiques (fig 7)



**Figure 7 : Principes du traitement vestibuloplégique et de la compensation centrale. A = état normal, les tonus vestibulaires des deux côtés sont équilibrés. B = lésion vestibulaire gauche, le tonus du côté gauche baisse et la prépondérance du tonus vestibulaire droit provoque le vertige. C = traitement vestibuloplégique : le tonus du côté sain est abaissé et l'équilibre est rétabli par un nivellement par le bas. D = Les centres rétablissent l'équilibre en restaurant un tonus normal au niveau du noyau vestibulaire (d'après Sauvage et coll 1989).**

#### 4,4,4/ Le traitement étiopathogénique :

L'idéal serait de guérir rapidement la lésion vestibulaire et d'obtenir la restitution ad integrum. Cela est parfois possible : antibiothérapie et corticothérapie dans les labyrinthites infectieuses et chirurgie dans les complications des otites chroniques. On pourrait ranger dans cette catégorie de traitement la kinésithérapie en cas de vertige paroxystique positionnel bénin qui serait susceptible de disperser les particules otolithiques de la cupulolithiase. Restent deux cas particuliers : le traitement de l'hydrops de la maladie de Ménière et le traitement des pathologies vasculaires affectant l'oreille interne. Ils seront envisagés à part.

## **5/ Traitement médicamenteux du vertige :**

### **5,1/ bases neuropharmacologiques :**

Il existe une certaine anarchie thérapeutique concernant la prolifération de classes médicamenteuses ayant parfois un mode d'action contradictoire. On peut quand même les classer en deux types opposés : les traitements vestibuloplogiques et les traitements vestibulo-ergiques.

#### **5,1,1/ Traitement vestibuloplogique :**

Il consiste à déprimer tout ce qui reste de fonction vestibulaire et à rétablir l'équilibre et l'harmonie entre les deux oreilles par un nivellement par le bas. Les médicaments utilisés peuvent être testés sur leur capacité à diminuer les réflexes vestibulo-oculaires, au cours des épreuves caloriques ou rotatoires. Le traitement préventif du « mal de mer » et des cinétoses en général a servi de modèle pour la mise au point de ces traitements. Très rapidement, on s'est aperçu que la scopolamine et les antihistaminiques y avaient une bonne action.

#### **5,1,2/ Traitement vestibulo-ergique :**

Malheureusement, les traitements vestibuloplogiques entraînent des effets secondaires de type somnolence et sécheresse de la bouche. Pour atténuer la somnolence engendrée par ces produits, l'idée est venue de leur associer des amphétamines ou de l'éphédrine. La surprise a été que celles-ci, même utilisées seules, avaient une efficacité honorable.

Ainsi, le noyau vestibulaire serait sous l'influence de deux voies centrales (fig. 4) : une voie excitatrice cholinergique et une voie inhibitrice monoaminergique.

- la voie excitatrice cholinergique : il existe de nombreuses preuves expérimentales de l'existence de cette voie. Elle s'exercerait au niveau des noyaux vestibulaires et des neurones de la substance réticulée, contrôlant ceux-ci dont le rôle serait précisément de régler le « gain » des réflexes vestibulo-oculaires. Par exemple chez l'animal, des anticholinestérasiques injectés dans la carotide déclenchent des rotations de l'animal dans la direction au côté opposé à l'injection et cet effet peut être bloqué par les anticholinergiques. L'effet vestibuloplogique des médicaments anticholinergiques est plus lié à leur effet central qu'à leur action périphérique sur le tractus digestif

ou sur le maigre contingent cholinergique du ganglion de Scarpa. Les parasympatholytiques de synthèse qui n'ont pas d'action centrale ont donc peu d'action vestibuloplégique.

- la voie monoaminergique : elle est démontrée par le fait que l'administration de « phénoxybenzamine » (sympathicolytique) est susceptible d'augmenter la susceptibilité au mal de mer, voire de reproduire une véritable cinétose par son action centrale. Il y a donc bien opposition logique entre l'action des sympathicolytiques qui augmentent la sensibilité aux naupathies et celle des sympathicomimétiques qui la diminue. Chez le chat soumis à des accélérations linéaires, la d-amphétamine diminue l'activité électrique des neurones du noyau vestibulaire. Cette action ne passe pas par la VIII<sup>e</sup> paire mais provient d'une structure centrale rostrale par rapport au colliculus inférieur. Ces faits justifient les associations médicamenteuses comportant un anticholinergique et un amphétaminique pour lutter contre les naupathies. C'est encore cette double action vestibuloplégique qui peut être utilisée dans le traitement symptomatique des vertiges.

## **5,2/ Médicaments proposés dans le traitement des vertiges :**

### **5,2,1/ Parasympatholytiques [BICKERMAN 1978, CRONIN 1982, JOHNSON 1984, STEER 1984] :**

Les alcaloïdes de la belladonne furent les premiers produits utilisés avec succès dans le mal des transports de même que la scopolamine et l'hyoscine. Une certaine efficacité dans le traitement des vertiges est également signalée par la plupart des auteurs qui insistent tous sur des effets secondaires importants, de type atropinique, d'autant plus fréquents que l'administration est répétée. Une nouvelle modalité d'administration en patch cutané (Scopoderm®) assurant une absorption percutanée est actuellement commercialisée pour le mal des transports. Cette modalité d'administration n'est pas totalement dénuée d'effets secondaires mais leur fréquence est diversement appréciée selon les auteurs. La scopolamine percutanée a également été proposée dans le traitement des vertiges avec, au mieux, des résultats comparables aux antihistaminiques [BABIN 1984, FEE 1979]. Expérimentalement les parasympatholytiques appartiennent aux vestibuloplégiques. Ils diminuent effectivement l'amplitude des réponses vestibulaires provoquées lors des études expérimentales.

### **5,2,2/ Antihistaminiques [BICKERMAN 1978] :**

Surtout expérimentés dans le mal des transports, les antihistaminiques H1 représentent la classe thérapeutique la plus prescrite sinon la plus active dans cette indication. Certains antihistaminiques, de façon empirique, sont également utilisés dans le traitement symptomatique des vertiges. Dans cette dernière indication le bénéfice thérapeutique est loin d'être clair et bien codifié. La plupart des antihistaminiques ont également des propriétés anticholinergiques qui interviennent sans doute dans leur action antinaupathique. Ainsi la prométhazine qui a la plus forte action "atropine-like" serait l'un des plus efficaces. Par ailleurs leur activité antinaupathique n'apparaît pas parallèle à leur pouvoir anti H1. Expérimentalement ils possèdent tous des propriétés vestibuloplogiques.

### **5,2,3/ Antidopaminergiques :**

Les neuroleptiques sont couramment utilisés et agissent uniquement sur les effets végétatifs (nausée, vomissement) induits par les vertiges ou le mal des transports, grâce à leur action antiémétique directe sur l'area postrema. Ils n'ont aucune action sur les structures vestibulaires périphériques ou centrales ce qui permet d'utiliser des substances neuroleptiques ne franchissant pas la barrière hémato-méningée (dompéridone) et de réduire ainsi les effets secondaires.

### **5,2,4/ Histaminergiques :**

La bétahistine a été bien étudiée et est proposée uniquement comme antivertigineux. Cette indication est en apparence contradiction avec les prescriptions classiques d'antihistaminiques. La bétahistine est en effet, un histaminergique antagoniste H3 et a les mêmes effets que la thioperamide qui favorise la synthèse d'histamine ainsi que le turn-over et le relargage d'histamine dans les noyaux vestibulaires. L'action se ferait ainsi par une neuromodulation de la transmission histaminergique et par action sur les récepteurs histaminiques pré et post synaptique. Expérimentalement la bétahistine provoque une augmentation du flux sanguin cochléaire quatre fois plus fort que l'effet systémique ce qui régulariserait la pression de l'endolymphe dans le labyrinthe et la cochlée. Il y aurait aussi une diminution de l'activité de repos des récepteurs ampullaires mais peu d'effets sur les réponses provoquées mécaniquement. A plus forte concentration, il y a une inhibition de l'activité évoquée. Elle accélérerait la compensation centrale après neurectomie vestibulaire. Elle n'y a pas d'effet sur la vigilance.

### **5,2,5/ Sympathomimétiques [SAUVAGE 1986] :**

Associées dans un premier temps fortuitement à la scopolamine pour contrebalancer ses effets sédatifs, l'amphétamine et l'éphédrine ont par la suite fait la preuve de leur efficacité propre dans le mal des transports. Il n'en reste pas moins vrai que l'association parasympholytique-sympathomimétique reste plus performante dans cette indication. Expérimentalement ces composés entraînent une stimulation vestibulaire qui pourrait, au vu de données récentes, accroître les possibilités d'adaptation vestibulaire après processus lésionnel [Zee 1985]. Cette classe médicamenteuse ouvre donc des perspectives thérapeutiques pour le traitement symptomatique des vertiges mais surtout en ce qui concerne les possibilités de récupération à long terme.

### **5,2,6/ Inhibiteurs calciques :**

La cinnarizine, longtemps considérée comme antihistaminique pur, semble en fait appartenir à la classe des inhibiteurs calciques de même que la flunarizine. Il existe d'ailleurs une parenté certaine de structure entre les deux molécules. En outre, la flunarizine est également assez proche de la structure commune des neuroleptiques. C'est sans doute leurs propriétés d'inhibiteurs calciques qui assurent à ces molécules leur action vestibuloplogique, prouvée expérimentalement. En effet les mouvements de l'endolymphe dans les canaux semicirculaires produisent un flux d'ions  $Ca^{++}$  dans les cellules sensorielles, flux qui serait bloqué par les inhibiteurs calciques. Les effets secondaires de la cinnarizine semblent essentiellement dépendre de son versant antihistaminergique. Cependant lors de prescriptions au long cours, en "pathologie cérébrovasculaire" l'apparition ou l'aggravation de syndromes parkinsoniens a été signalée [LAPORTE 1986]. Quant à la flunarizine [CHOUZA 1984, MEYBOOM 1986], les effets secondaires induits sont des syndromes extrapyramidaux et dépressifs. En effet, si ce produit a été commercialisé dans le traitement des vertiges, il l'est depuis plusieurs années dans certains pays avec d'autres indications (troubles psychocomportementaux de la sénescence, migraine et céphalée, mal des transports, rhinite allergique, urticaire, oedème de Quincke...).

### **5,2,7/ Acétyl-d.l.leucine :**

Il s'agit d'une molécule originale, très utilisée dans le traitement symptomatique des vertiges. Ses avantages reposent sur l'existence d'une forme injectable utile dans les manifestations vertigineuses aiguës avec vomissement, l'absence d'effets secondaires, mais l'efficacité n'est reconnue que de

façon empirique. Il est regrettable que l'on ne sache rien de son mode d'action et qu'aucune étude contrôlée ne soit disponible bien que ce produit soit commercialisé depuis 1957.

#### **5,2,8/ Tétrahydrocannabinol :**

Le tétrahydrocannabinol a essentiellement été utilisé en thérapeutique aux USA dans le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse. Son efficacité dans les vertiges est loin d'être prouvée.

#### **5,2,9/ Benzodiazépines :**

Leur prescription est classique. Si elle se justifie dans le mal des transports pour lequel des facteurs psychologiques interviennent sûrement dans l'intensité des symptômes, leur indication dans les vertiges paraît moins justifiée. Leurs effets sur les fonctions vestibulaires sont contradictoires [BERNSTEIN 1974, Zee 1985]. Pour certains, ils retarderaient les mécanismes compensatoires vestibulaires sans pour autant apporter un bénéfice notable sur le symptôme vertigineux aigu.

#### **5,2,10/ Corticoïdes :**

Ils sont eux aussi utilisés avec efficacité dans les nausées et vomissements des chimiothérapies antimétaboliques.

#### **5,2,11/ Association commercialisée en France:**

. Agyrax® associait 2 antihistaminiques, le méclozine et l'hydroxyzine (ou Atarax®) à un vasodilatateur périphérique, la buphénine.

Aujourd'hui seul le méclozine est conservé au sein de la spécialité, la rapportant à la classe des antihistaminiques.

## **6/ Résultats :**

Le traitement du vertige est un sujet complexe car les études cliniques sont particulièrement difficiles à réaliser. Cela est lié au fait que la plainte du malade est floue et il en résulte que des groupes

homogènes de malades sont toujours difficiles à réunir et que les essais comparatifs contre placebo sont rares. De plus, toute thérapeutique doit aussi être estimée quant à son effet sur l'évolution spontanée. Pour juger de son efficacité, il ne suffit pas, en effet, de savoir qu'elle est capable de diminuer les symptômes à un instant donné. Il faut aussi déterminer si elle est susceptible de raccourcir ou au contraire de prolonger l'évolution.

### **6,1/ Modes d'évaluation des résultats :**

L'évaluation des vertiges est difficile parce que c'est un symptôme capricieux, mal compris des patients et qu'il s'accompagne d'une importante anxiété. Seules sont intéressantes les études en double aveugle contre placebo du fait de la fréquence des guérisons spontanées et l'importance de l'effet placebo dans cette pathologie. Le symptôme étant subjectif, du fait de l'absence de critère objectif permettant de quantifier le vertige, force est d'utiliser des échelles validées.

a) Le recrutement des patients nécessite des critères d'inclusion stricts reposant essentiellement sur les données d'un interrogatoire bien conduit, pour différencier les vertiges vrais des pseudo-vertiges. Si on reprend en effet l'étude de Drachman en 1972 concernant 104 patients adressés pour vertiges dans un centre d'otoneurologie, 48% seulement des sujets présentaient effectivement des vertiges vestibulaires dont 38% étaient d'origine périphérique et 10 % d'origine centrale. 52 %, soit un peu plus de la moitié s'apparentaient au cadre des pseudo-vertiges.

b) Les critères d'efficacité ne peuvent pas reposer sur des critères objectifs car les signes cliniques (déviations des index, nystagmus) sont souvent mal corrélés avec l'intensité des manifestations vertigineuses. De même les épreuves instrumentales ne sont pas un bon reflet du degré de souffrance fonctionnelle. Ainsi les critères d'efficacité ne peuvent être que subjectifs. Or, le patient vertigineux est un excellent placebo-répondeur ainsi que plusieurs études l'ont démontré [THOMSEN 1979, TOROK 1977]. La démonstration la plus claire est peut-être celle proposée par le travail de Bretlau et al [BRET LAU 1982]. Ces auteurs ont entrepris une étude en double-aveugle chez 30 patients atteints de Ménière : chirurgie (décompression du sac endolymphatique après trépanation mastoïdienne) versus chirurgie "placebo" (trépanation mastoïdienne isolée). En post-opératoire, avec un recul de douze mois, il n'existe pas de différence significative entre les deux sous-groupes en ce qui concerne les symptômes vertigineux. Il est à souligner d'ailleurs que l'ensemble des patients se considérait comme amélioré.

c) En dernier lieu, l'évolution spontanément favorable en quelques jours ou semaines de la plupart des vertiges représente a priori une difficulté supplémentaire pour la réalisation d'essais thérapeutiques fiables.

#### **6,1,1/ Directive française de 1984 [DPHM 1984] :**

Les difficultés de ces essais thérapeutiques ont incité le Département de la pharmacie et du médicament du Ministère de la Santé à proposer en 1984 les recommandations suivantes :

a) Les critères d'efficacité étant subjectifs, toute étude clinique doit être conduite en double insu sur des groupes de patients homogènes et comparables. La comparaison à un placebo est indispensable pour démontrer l'efficacité du médicament.

b) L'échelle d'évaluation recommandée en 1984 était un hétéroquestionnaire, c'est à dire rempli par le médecin à l'occasion d'un interrogatoire. Elle porte sur trois paramètres du vertige : "nombre moyen des crises", "intensité moyenne des crises" et "durée moyenne des crises". Ces paramètres sont cotés selon une échelle catégorielle étalonnée de 1 à 4, le niveau 4 étant le plus sévère. Cette échelle a été conçue pour être utilisée lors des études cliniques concernant les vertiges, en vue de l'obtention d'une AMM, mais n'a jamais été validée selon une méthodologie rigoureuse.

#### **6,1,2/ Autoquestionnaires :**

Aux Etats Unis, des échelles ont été proposées reposant sur des autoquestionnaires remplis par les patients eux-mêmes portant sur des périodes de plusieurs semaines. On peut diviser ces échelles en trois catégories :

a) Echelles portant sur les symptômes : le seul publié est le VSS (Vertigo Symptom Scale ). Le questionnaire comporte 36 questions divisées en trois sections : anxiété et signes autonomiques, symptômes des crises de plus d'une heure et symptômes des crises de moins d'une heure [Yardley 1992].

b) Echelles portant sur le handicap : le VHQ (Vertigo Handicap Questionnaire). Le questionnaire porte sur les conséquences psychosociales du vertige et comporte quatre sous échelles : la

restriction d'activité, l'anxiété sociale, la peur d'avoir un vertige et la sévérité des crises de vertige [Yardley, Putman 1992]. D'autres échelles comme le VADL [Cohen 2000] ne sont pas complètement validées.

c) Echelles mixtes, les plus nombreuses. Elles reposent sur des autoquestionnaires comportant des questions portant à la fois sur les symptômes, le retentissement fonctionnel, le handicap psycho-social, l'anxiété et la dépression. Parmi elles, citons :

- L'University of California Los Angeles - Dizziness Questionnaire (UCLA-Dizziness Questionnaire ou échelle "UCLA-DQ") explore le vertige (fréquence et intensité des crises), mais également l'invalidité et le handicap psycho-social qu'il induit, ainsi que l'anxiété [Honrubia 1996].

- Le Dizziness Handicap Inventory (DHI) est un auto-questionnaire composé de 25 items répartis en 3 sous-groupes évaluant les trois dimensions du retentissement du vertige sur la qualité de vie : le retentissement fonctionnel (9 items), émotionnel (9 items) et physique (7 items) [Jacobson 1990]. C'est probablement la plus utilisée des échelles.

#### **6,1,3/ Echelle de l'AAO-HNS [Monsell 1995] :**

Pour la maladie de Menière, aux Etats Unis, en 1995, le « Committee on Hearing and Equilibrium » de l'«American Association of Otolaryngology and Head and Neck surgery » (AAO-HNS) a proposé d'évaluer les résultats thérapeutiques en classant les patients selon quatre catégories en fonction de leur surdité. L'efficacité doit être appréciée, d'une part, sur la réduction du nombre des crises) et d'autre part sur l'évolution des scores sur une échelle de niveau fonctionnel à 6 items. Le comité conseille de comparer deux périodes : les 6 mois précédant la thérapeutique et la période de 6 mois située entre le 18<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> mois après l'instauration du traitement. Ce mode d'évaluation des résultats d'un traitement était particulièrement adapté aux traitements chirurgicaux.

#### **6,1,4/ L'échelle EEV [Mègnigbêto 2001] :**

En France, il a été proposé récemment l'échelle EEV (European Evaluation of Vertigo) qui est une échelle d'évaluation symptomatique quotidienne. C'est un hétéro-questionnaire en français, regroupant cinq items ("illusion de mouvement", "durée de l'illusion", "intolérance au mouvement", "signes neurovégétatifs" et "instabilité"). Une étude de validation a montré

qu'excepté pour l'item " signes neurovégétatifs ", l'échelle EEV se caractérisait par une bonne précision. Pour tous les items, elle présentait une forte sensibilité. Il n'y avait aucune interférence avec le psychisme. L'échelle EEV permet de calculer des scores quotidiens ou hebdomadaires moyens pour chaque item et le score global et d'en suivre l'évolution. Ceci permet en particulier de mesurer des changements comme on en trouve du fait de la compensation vestibulaire ou du passage d'un vertige continu à un vertige positionnel. Mais, pour être utilisée plus facilement et pour être améliorée méthodologiquement, l'échelle EEV doit être maintenant transformée en échelle d'auto-évaluation. Ceci devrait être possible du fait des bonnes corrélations ayant existé entre les scores des cinq items et les annotations du carnet journalier rempli au cours de son étude de validation.

## **6,2/ Traitement de la crise :**

Dans le traitement de la crise vertigineuse, seulement trois types de traitements ont fait l'objet d'études en double aveugle : les antihistaminiques, les anticholinergiques et la bétahistine.

- la meclozine et le diphenhydramine ont un effet supérieur au placebo [Babin,1984; Pyykko, 1988]. Il convient toutefois de respecter leurs contre-indications : glaucome et pathologie prostatique du fait de leurs effets anticholinergiques. La scopolamine a été prescrite sous forme de traitement transdermique.

- la cinnarizine : une seule étude relativement ancienne [PHILIPSON, 1962] contre placebo semble avoir été réalisée avec la cinnarizine dans le traitement symptomatique des vertiges. Celle-ci montre la supériorité de la cinnarizine sur le placebo. Le nombre de patients concernés (55), les critères d'inclusion et d'efficacité clinique paraissent satisfaisants mais la durée très courte de l'étude (une semaine), rend l'essai peu fiable.

- la flunarizine : trois essais cliniques comparent la flunarizine au placebo. Deux sont critiquables sur le plan méthodologique en particulier du fait du peu de rigueur des critères d'inclusion [OOSTERVELD 1982, La Revue Prescrire 1986]. Le troisième essai paraît plus fiable. Cependant la grande variété de vertiges inclus (certains périphériques, d'autres de cause centrale) laisse persister un doute.

- la scopolamine transcutanée. Un premier essai clinique en 1979, comportant un petit nombre de patients [PHILIPSON 1962] présentant une symptomatologie vertigineuse aiguë récente, n'a pas fait la preuve d'une efficacité supérieure de la scopolamine [Fee 1979]. En 1984 un essai analogue quant à la méthodologie et aux critiques qui lui sont imputables a été réalisé et cet essai conclut à une efficacité symptomatique supérieure de la scopolamine mais souligne des effets secondaires fréquents [Babin 1984].
  
- Les neuroleptiques sont souvent utilisés au cours de la crise vertigineuse du fait de leur réputation de vestibuloplégiques. Il convient toutefois de remarquer qu'aucune étude ne démontre leur effet sur les nystagmus provoqués par les épreuves instrumentales caloriques ou rotatoires. En revanche, leur effet anti-émétique est connu. Ils ont de plus l'intérêt de pouvoir être administrés par voie parentérale. Le sulpiride est le plus utilisé en France. Les risques d'effets secondaires extrapyramidaux et de gynécomastie en limitent l'utilisation. La cinnarizine et la flunarizine, anticalciques, antihistaminiques proches des neuroleptiques ont également des effets extrapyramidaux. Du fait de la survenue possible de symptômes extrapyramidaux, la flunarizine ne doit pas être utilisée au-delà de deux mois. Sa durée de demi-vie est longue, de telle sorte qu'il faut 2 mois pour qu'une concentration stable soit obtenue et que des résidus sanguins puissent encore être détectés 2 à 4 mois après que le traitement a été arrêté [Rascol 1995].
  
- Les benzodiazépines sont également très utilisées dans le traitement de la crise du fait de leurs effets sédatifs. Aucune étude n'est disponible.
  
- la bétahistine  
Trois études cliniques, contre placebo, intéressant toutes des patients atteints de Ménière sont signalées dans la littérature (voir plus loin).
  
- En France, l'acétylleucine injectable est très utilisée dans le traitement de la crise vertigineuse. Son mécanisme d'action est inconnu. Il existe une étude en double aveugle contre placebo lui ayant permis de bénéficier de l'indication « traitement symptomatique » des vertiges attribuée par la commission du Vidal. Celle-ci, non publiée, n'est pas disponible.

### 6,3/ Résultats dans les syndromes destructifs brutaux unilatéraux :

La névrite vestibulaire est un excellent modèle pour l'étude des médicaments sur la symptomatologie vertigineuse et l'ensemble des symptômes du syndrome vestibulaire. Malheureusement, cette affection survient par petites épidémies et les études cliniques sont difficiles à mettre en œuvre. Le point important n'est pas tellement d'atténuer le symptôme vertige, les nausées et les vomissements, que de poser la question du retentissement de ces médicaments sur la durée et la qualité de la compensation centrale.

Dans une étude incluant 59 patients [Sauvage 1994], la durée moyenne de l'alitement a été de 4 jours avec vomissements dans 47,4 % des cas, nausées dans 42,3 % et des symptômes associés dans 28,9 % des cas (céphalées, acouphènes bilatéraux et otalgies). La durée d'amélioration significative, c'est à dire le temps mis pour que les symptômes ne soient plus qu'une simple gêne n'entravant pas l'activité était de 45 jours en moyenne. Dans cette étude, la surprise a été que 3 mois après le début de la névrite 5,9 % des patients gardaient encore des vertiges. Il s'agissait surtout de vertiges positionnels (Tableau I). Les traitements vestibuloplégiques avaient été administrés en moyenne pendant 8,5 jours. Aucun patient n'avait été rééduqué. Il leur avait seulement été demandé à tous de reprendre une activité précoce aussi rapidement que possible. Après 5 ans, 45,7 % des patients se plaignaient encore de vertiges. Il s'agissait le plus souvent de manifestations légères apparaissant aux mouvements rapides de la tête, en voiture dans les routes sinueuses, en lisant les panneaux extérieurs dans l'autobus, à la fatigue ou encore exagérées par les émotions.

	3 ans	5 ans
Symptomatiques	55,9%	45,7%
	33 patients	27 patients
Vertiges rotatoires	30,3%	14,8%
Intensité légère	66,6%	66,6%
Durée de quelques secondes	78,7%	48,1%

Vertiges permanents	12,1%	33,3%
Facteur positionnel	81,7%	74%

**Tableau 1 : Séquelles à 3 et 5 ans des névrites vestibulaires**

Ainsi, les séquelles de la névrite vestibulaire sont fréquentes et invalidantes. La prescription de traitements vestibuloplégiques sédatifs dépassant 48 heures et l'absence de rééducation vestibulaire pratiquée par un kinésithérapeute est probablement la cause de leur importance. En effet, comme nous l'avons déjà vu, après une lésion vestibulaire, la compensation centrale ne peut se produire qu'avec la participation de toutes les fonctions sensorielles chez un sujet qui reste actif. Par conséquent, l'utilisation de toute drogue susceptible de priver les centres de l'information et des erreurs nécessaires à leur reprogrammation peut retarder et même compromettre la compensation centrale.

Les études faites sur l'animal hémilabyrinthectomisé [Peppard, 1986] ont pu montrer que

- a) les amphétamines accélèrent la compensation centrale sans agir sur le nystagmus car elles n'ont pas d'action sur les réponses vestibulaires. Le bénéfice est sans doute à mettre surtout au compte de la stimulation de l'activité générale du sujet ;
- b) les benzodiazépines seraient peut-être susceptibles de retarder la compensation lorsqu'elles sont données au long cours, mais les expérimentations chez l'animal sont contradictoires ;
- c) les antihistaminiques prescrits au long cours retardent considérablement la compensation centrale ;
- d) les antiémétiques donnés en courtes périodes sont les traitements qui facilitent le plus la compensation. Cette action provient probablement du fait que, soulagé des symptômes neurovégétatifs mais gardant son indispensable asymétrie vestibulaire, le sujet garde une activité sans nausée et sans vomissement ce qui accélère la reprogrammation centrale.

Ainsi, la suppression de l'asymétrie vestibulaire, si elle est bénéfique à court terme pour diminuer les symptômes, est nuisible à long terme. Il faut donc être extrêmement prudent lorsque l'on prescrit des vestibuloplégiques au long cours.

Ces études chez l'animal n'ont pas pu être confirmées chez l'homme du fait que les études cliniques sont difficiles à organiser. De plus, comme on l'a vu, les échelles d'évaluation traditionnelles par autoquestionnaire portent sur de longues périodes (un mois) et sont difficilement utilisables pour l'étude de la compensation centrale. L'espoir est d'une part d'utiliser l'échelle EEV qui permettrait de faire une évaluation quotidienne du syndrome vestibulaire et d'autre part de faire des études sur la compensation vestibulaire après neurectomie vestibulaire. Cette intervention consiste à sectionner le nerf vestibulaire chez les sujets atteints de maladie de Menière qui résistent au traitement médical. On trouverait là l'équivalent des hémilabyrinthectomies chez l'animal.

#### **6,4/ Résultats dans le traitement de la maladie de Menière :**

Si de nombreux produits ont été utilisés, dans le traitement médical à long terme de la maladie de Menière, nous ne disposons que de deux produits ayant fait l'objet d'études contre placebo : la bétahistine et les diurétiques chlorazidiques.

##### *❖ La bétahistine*

On trouve 5 études en double aveugle concernant l'utilisation de la bétahistine dans la maladie de Menière. Parmi celles-ci, trois ont été réalisées contre placebo [Fisher, 1985 ; Legent, 1988, Oosterveld, 1989], une contre flunarizine [Frayssé, 1991] et une étude contre le dihydrochlorothiazide [Peterman, 1982]. Deux de ces études ont été menées selon les critères de la DPM [Legent, 1988 et Frayssé, 1991]. Toutes ces études montrent la supériorité de la bétahistine sur le placebo ou le produit de référence. Dans les études versus placebo, la bétahistine réduit la fréquence des crises avec un effet significatif dès le premier mois et cet effet se poursuit jusqu'au troisième mois. En revanche, l'efficacité sur l'intensité et la durée des crises est moins systématique (Tableau II). La bétahistine ne provoque pratiquement pas d'effets secondaires. La posologie actuellement conseillée est de 24 mg matin et soir.

Action sur les crises	Fisher 1985 N = 73	Legent 1988 N = 72	Oosterveld 1989 N = 82 étude séquentielle de 5 semaines
Réduction de la fréquence	Significatif à J90 p=0,046	Significatif à J30 (p=0,034) J60 (p=0,003) J90 (p=0,045)	Significatif avec bétahistine en première séquence (p=0,02) Significatif avec bétahistine en seconde séquence (p=0,06)
Réduction de la durée	Significatif à J90 p=0,004	Non significatif	Non significatif
Réduction de la sévérité	Significatif à J90 p=0,029	Significatif à J90 p=0,02	Significatif avec bétahistine en première séquence (p=0,02) Non significatif avec bétahistine en seconde séquence

**Tableau 2 : Résultats de la bétahistine sur les crises de la maladie de Menière**

❖ *Les diurétiques*

Dans la maladie de Menière, le glycérol est connu pour son effet sur la surdité. L'amélioration des seuils auditifs lors du test « au glycérol » est un argument en faveur de la présence d'un hydrops endolabyrinthique [Sauer, 1980]. Lorsqu'il est positif, le test procure une amélioration des seuils auditifs de 10 décibels sur au moins deux fréquences ou une amélioration d'au moins 12 % des seuils d'intelligibilité à l'audiométrie vocale. Ce test a pu également être réalisé avec des diurétiques tel le furosémide. Ainsi, les diurétiques thiazidiques et l'acétazolamide ont-ils été proposés dans le traitement de la maladie de Menière. Il n'y a toutefois qu'une seule étude disponible contre placebo en « cross over » [Van Deelen, 1986]. Le produit testé est une association d'hydrochlorothiazide et de triamterène. Elle est efficace sur la fréquence des crises vertigineuses, mais n'a pas d'effet durable sur la surdité.

❖ *Autres thérapeutiques sans études versus placebo*

L'usage a consacré d'autres traitements [Häusler, 1977] dont l'efficacité n'est pas démontrée ou n'a pas encore été démontrée. Il s'agit :

- de la perfusion de mannitol au cours de la crise vertigineuse (500 ml de mannitol à 10% en deux heures),
- du régime sans sel (moins de 1 g par jour) associé à une restriction hydrique [Furstenberg, 1934],
- des corticoïdes, prescrits surtout dans les formes bilatérales ou lorsqu'une étiologie auto-immune est suspectée [Tomoda, 1993]. L'utilisation des corticoïdes en instillations intratympaniques a été l'objet d'une étude en double aveugle, mais elle n'a pas prouvé son efficacité [Silverstein, 1998].

## 7 / Discussion :

Cette liste, peut être non exhaustive, de médicaments essentiellement prescrits en France dans les états vertigineux incite à plusieurs commentaires :

- Il existe en pratique un amalgame entre antinaupathiques et antivertigineux, amalgame qui repose sans doute sur une symptomatologie commune (nausées, vomissements, troubles végétatifs...). De nombreux essais thérapeutiques ont été réalisés dans le cadre en particulier de la médecine aéronautique pour mettre au point un traitement efficace et dépourvu d'effets secondaires du mal des transports. La méthodologie de ces essais est assez stéréotypée. Les produits sont testés en simple ou double aveugle contre placebo auprès de volontaires sains soumis à une reproduction expérimentale de la naupathie (méthode en chambre à rotation lente, méthode en gravité artificielle, pseudo-effet Coriolis d'origine optocinétique). Ces protocoles permettent incontestablement de mettre en évidence une amélioration symptomatique avec les anticholinergiques (et en particulier la scopolamine transdermique) et les antihistaminiques, ces deux groupes pharmacologiques pouvant être associés avec succès aux amphétaminiques [Bickerman 1978, Sauvage 1986]. Cependant, si il est évident qu'un patient atteint d'une lésion vestibulaire aiguë présente des symptômes quasi-identiques à ceux d'un sujet normal soumis au mal des transports, il n'est pas du tout certain que les médicaments préventifs du mal des transports soient efficaces dans le traitement de lésions vestibulaires constituées. En effet la stimulation vestibulaire réalisée au cours des transports est certes excessive et en conflit avec les autres stimuli sensoriels mais elle n'en reste pas moins appropriée et "normale". De même le système vestibulaire est lui aussi intact. Ainsi la balance droite-gauche est conservée, l'hyperstimulation d'un labyrinthe

s'accompagnant d'une diminution symétrique des influx nerveux dans le labyrinthe opposé. A l'inverse dans les atteintes lésionnelles, ce système de balance est perturbé et si les afférences sont effectivement diminuées du côté atteint, on ne note pas d'hyperstimulation du côté sain.

- Les études cliniques sont difficiles et l'évaluation de leur qualité sujette à caution dans de nombreuses études. En particulier, les épreuves instrumentales vestibulaires (épreuves caloriques, épreuves rotatoires, électronystagmographie) ont été exploitées dans de nombreux essais thérapeutiques évaluant des substances vestibuloplégiques. Deux limites à ce type d'essai sont à souligner. D'une part un effet vestibuloplégique repéré instrumentalement n'est pas le garant d'une efficacité clinique. D'autre part une telle activité peut s'opposer aux mécanismes de compensation physiologiques vestibulaires et retarder ou limiter la guérison clinique. Surtout, il existe une discordance fréquente entre l'intensité des perturbations instrumentales et la gêne fonctionnelle, phénomène qui est particulièrement net dans les syndromes vestibulaires centraux. Ainsi pour apprécier l'efficacité d'un antivertigineux il paraît préférable de ne tenir compte que des essais thérapeutiques cliniques. Cependant des difficultés apparaissent d'emblée dans le cadre d'éventuels essais cliniques
  
- Certains médicaments ont des effets pharmacologiques différents voire opposés (par exemple antihistaminique et histaminergique parfois associés sur une même ordonnance).
  
- Les effets physiologiques sont également parfois contradictoires. Si la plupart des produits proposés sont vestibuloplégiques, certains dont l'efficacité n'est sans doute pas moindre sont vestibulostimulants (sympathomimétiques).
  
- La cible thérapeutique est elle-même variable concernant soit le symptôme vertige isolément, soit les signes d'accompagnement (nausées, vomissements, angoisse).
  
- En dernier lieu il faut signaler qu'en France les médicaments bénéficiant de la dénomination "antivertigineux" sont peu nombreux et appartiennent à des classes pharmacologiques diverses (Tableau III).

DCI	Nom commercial	Effets secondaires
Parasympatholytiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hyoscine</li> <li>▪ scopolamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ scopoderm®</li> </ul>	Troubles de l'accommodation, sécheresse de la bouche, paresse intestinale, rétention urinaire, syndrome confusionnel et irritation cutanée en application locale
Antihistaminiques H1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ buclizine</li> <li>▪ méclozine</li>   <li>▪ diphényldramine</li> <li>▪ hydroxyzine</li> <li>▪ prométhazine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aphilan®</li> <li>▪ agyrax®</li>   <li>▪ nautamine®</li> <li>▪ atarax®</li> <li>▪ phénergan®</li> </ul>	Somnolence, effets atropiniques
Antidopaminergiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dompéridone</li> <li>▪ métopimozine</li> <li>▪ métoclopramide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ motillium®</li> <li>▪ vogalène®</li> <li>▪ primpéran®</li> </ul>	Ceux des neuroleptiques : Dyskinésie aigüe et tardive, syndrome parkinsonien, dépression
Histaminergiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bétahistine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ serc®</li> </ul>	Gastralgies, céphalées
Sympathomimétiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ amphétamines</li> <li>▪ éphédrine</li> </ul>		Tachicardie, troubles du sommeil, de l'appétit, stimulation de la vigilance
Inhibiteurs calciques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cinnarizine</li> <li>▪ flunarizine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ midronal® (retiré)</li> <li>▪ sibelium®</li> </ul>	Syndromes dépressifs, syndrome parkinsonien, somnolence
Divers : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ acétyl-d.l.leucine</li> <li>▪ tétrahydrocannabinol</li> <li>▪ benzodiazépines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tanganyl®</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ corticoïdes</li> </ul>		
Parasympatholytiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ scopolamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ scopoderm®</li> </ul>	Somnolence, effet atropinique  Effet atropinique, effet sympathique  Effet atropinique

**Tableau 3 : liste des médicaments vendus en France avec l'indication vertige (d'après AMA drugs evaluation)**

NB : les monographies des molécules énoncées précédemment figurent en annexe (classées selon leur mode d'apparition dans le tableau 3).

Par conséquent, le choix de la drogue et la durée du traitement sont basés sur la connaissance des effets de chaque produit actif, sur la sévérité des symptômes et surtout la durée du vertige.

En effet, la plupart des vertiges isolés étant d'origine vestibulaire périphérique, ceux-ci guérissent pratiquement toujours spontanément : en quelques secondes, quelques minutes, quelques heures ou quelques jours et dans ce dernier cas, par un mécanisme de compensation centrale.

Cela a trois conséquences

- le traitement symptomatique est toujours de mise ;
- lorsque la lésion a été brutale, unique et définitive, il ne faut pas gêner cette compensation ;
- dans les processus lésionnels limités régressant spontanément en quelques minutes à quelques heures, un traitement à visée étiopathogénique doit être recherché pour éviter les récurrences.

❖ Vertige en phase aiguë durant déjà depuis plusieurs heures :

Laisser le patient dans sa position de confort, allongé, la tête immobile dans le noir.

Sulpiride (Dogmatil®, Synédil®) IM, 100 mg 2 à 3 fois par jour, sauf chez l'épileptique ou le parkinsonien.

Nautamine® ou Phénergan® 1 à 3 suppositoires par jour. Diazépam (Valium®) 5 à 10 mg oralement ou par voie intramusculaire avec, dans ce dernier cas, surveillance tensorielle et respiratoire.

❖ Vertige en phase subaiguë durant depuis plusieurs jours :

L'attitude précédente ne peut se prolonger au-delà de 48 heures, passée cette période il faut faire lever le patient, le sortir de son lit, encourager les positions qui déclenchent le vertige avec pour seule prescription un antiémétique (Motilium®). Tout traitement vestibuloplégique est interrompu, ce qui permet l'indispensable bilan cochléo-vestibulaire comportant en particulier des épreuves caloriques. Les sédatifs risquent de fausser les résultats de ces examens.

❖ Vertiges chroniques :

Il faut éviter dans la mesure du possible les drogues sédatives. Il arrive très souvent que des sujets âgés, instables chroniques, se trouvent subitement améliorés par le sevrage de leurs somnifères et autres tranquillisants. La rééducation vestibulaire est un appoint majeur, mais sa technique est encore assez peu diffusée.

❖ Le vertige paroxystique bénin :

Il représente un cas très particulier où le vertige est très bref, mais très violent. Il requiert des manœuvres kinésithérapiques spécifiques. Si le vertige est sévère à la période de début, on peut prescrire un antihistaminique du type cyclizine.

❖ La maladie de Menière :

C'est le seul cas où un traitement antihistaminique prolongé peut être autorisé. Il s'agit en effet d'un processus « autolimité » de quelques heures avec, entre chaque crise, une période intercritique pratiquement normale. Outre les traitements étiopathogéniques déjà mentionnés, on peut donc prescrire un tel traitement pendant 3 à 6 semaines si les crises se répètent plusieurs fois par semaine ou si les signes de la période intercritique sont gênants. Pendant cette période il faut respecter les précautions liées à tout traitement antihistaminique : supprimer un traitement associé histaminergique (bétahistine) et savoir qu'avec certains dérivés (flunarizine) il y a un risque d'apparition de syndrome dépressif, en cas d'administration prolongée surtout chez le sujet âgé.

## **8/ CONCLUSION :**

Les vertiges récupèrent spontanément en quelques heures ou quelques jours, voire quelques semaines, surtout s'ils sont d'origine périphérique par un mécanisme de compensation centrale. Par conséquent, si les vertiges persistent au-delà de 48 heures, il faut commencer rapidement la réhabilitation fonctionnelle et pour cela pousser le sujet à reprendre son activité normale, écourter son arrêt de travail. Au point de vue médicamenteux, les drogues vestibuloplégiques ne doivent pas être prescrites au-delà de 5 à 6 jours. L'objectif est de rétablir les relations entre la vision, la proprioception et ce qui reste de la fonction vestibulaire. Si une certaine période privilégiée est dépassée, la compensation risque d'être compromise et le patient peut entrer dans une période de vertiges chroniques invalidants.

# **ANNEXES**

# \* NAUTAMINE®

## diphénhydramine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (bleu) : Boîte de 20, sous plaquette thermoformée.

### COMPOSITION

Diphénhydramine (DCI) di-acéfylline	90 mg
-------------------------------------	-------

Excipients : silice colloïdale hydratée, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, indigotine (E 132), cellulose microcristalline, éthylcellulose.

### DC INDICATIONS

Prévention et traitement du mal des transports.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 2 ans.

La posologie usuelle est :

- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 à 1 comprimé et demi à prendre ½ heure avant le départ. Si les troubles persistent, renouveler la prise en respectant un intervalle de plus de 6 heures. Ne pas dépasser 6 comprimés par jour.
- Enfant entre 6 et 12 ans : 1 comprimé, à prendre ½ heure avant le départ. Si les troubles persistent, renouveler la prise en respectant un intervalle de plus de 6 heures. Ne pas dépasser 4 comprimés par jour.
- Enfant entre 2 et 6 ans : ½ comprimé écrasé par prise, à prendre ½ heure avant le départ. Si les troubles persistent, renouveler la prise en respectant un intervalle de plus de 6 heures. Ne pas dépasser 4 demi-comprimés écrasés par jour.

### DC CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Enfant de moins de 2 ans.
- En raison des propriétés anticholinergiques :
  - risque de glaucome par fermeture de l'angle,
  - risque de rétention urinaire liée à des troubles urétrorostatiques.

Relatives :

- Femme qui allaite (cf Grossesse/Allaitement).

## **DC** MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### **Mises en garde :**

Chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison des risques de fausse-route liés à la forme pharmaceutique, les comprimés devront être écrasés avant d'être donnés.

### **Précautions d'emploi :**

La diphénhydramine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- dans les insuffisances hépatiques et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est fortement déconseillée (cf Interactions).

## **DC** INTERACTIONS

### **Interactions médicamenteuses :**

#### **Déconseillées :**

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif prononcé de l'antihistaminique H1, la diphénhydramine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.  
Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### **A prendre en compte :**

- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.
- Autres dépresseurs du SNC (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques - analgésiques et antitussifs -, méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

## **DC** GROSSESSE et ALLAITEMENT

### Grossesse :

#### *Aspect malformatif (1<sup>er</sup> trimestre) :*

- Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la diphényhydramine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours des études bien conduites sur deux espèces.
- En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier de la diphényhydramine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

#### *Aspect foetotoxique (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres) :*

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, en se limitant, au 3<sup>e</sup> trimestre, à un usage ponctuel. Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

### Allaitement :

Compte tenu d'un passage réel mais faible de cette classe de produits dans le lait maternel et des propriétés sédatives prononcées de la diphényhydramine, la prise de ce médicament est à éviter en cas d'allaitement.

## **DC** CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

## **DC** EFFETS INDÉSIRABLES

Les caractéristiques pharmacologiques de la diphényhydramine, sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

#### *Effets neurovégétatifs :*

- sédation ou somnolence ;
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire, tarissement de la sécrétion lactée ;
- hypotension orthostatique ;

- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé ;
- incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations ;
- plus rarement, des effets sont à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

*Effets hématologiques :*

- leucopénie, neutropénie ;
- thrombocytopénie ;
- anémie hémolytique.

*Réactions de sensibilisation :*

- érythèmes, eczéma, purpura, urticaire éventuellement géante ;
- oedème, plus rarement oedème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

## **DC SURDOSAGE**

Symptômes :

- Convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant).
- Troubles de la conscience, coma.

Traitement symptomatique en milieu spécialisé.

## **PP PHARMACODYNAMIE**

Antinaupathique (S : système nerveux central).

Antihistaminique H1, à structure éthanolamine, qui se caractérise par :

- un important effet sédatif aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques, mis à profit dans la prévention et le traitement du mal des transports ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les bronches, l'intestin et les vaisseaux.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

Les données de pharmacocinétique avec la diphenhydramine font défaut.

Pour l'ensemble des antihistaminiques, des éléments d'ordre général peuvent être apportés :

- La biodisponibilité est généralement moyenne.

- Le cas échéant, le métabolisme peut être intense, avec formation de nombreux métabolites, ce qui explique le très faible pourcentage de produit retrouvé inchangé dans les urines.
- La demi-vie est variable mais souvent prolongée, autorisant une seule prise quotidienne.
- La liposolubilité de ces molécules est à l'origine de la valeur élevée du volume de distribution.

*Variation physiopathologique :*

Risque d'accumulation des antihistaminiques chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

### **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

AMM 307 030.8 (1974/97).

Non remb Séc soc.

# \* ATARAX® formes orales

## hydroxyzine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Comprimé pelliculé sécable à 25 mg et à 100 mg (blanc) :* Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

*Sirop :* Flacon de 200 ml, avec seringue pour administration orale graduée de 0,25 ml en 0,25 ml.

### COMPOSITION

<i>Comprimé :</i>	<i>p cp</i>
Hydroxyzine (DCI) dichlorhydrate	25 mg
	ou
	100 mg

*Excipients :*

*Comprimé à 25 mg :* Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* Opadry Y-1-7000 white (hypromellose 2910, macrogol 400, dioxyde de titane).

*Comprimé à 100 mg :* Noyau : lactose, cellulose microcristalline, silice colloïdale, talc, stéarate de magnésium, povidone. *Pelliculage :* Eudragit E, macrogol 6000, dioxyde de titane, talc.

<i>Sirop :</i>	<i>p ml</i>
Hydroxyzine (DCI) dichlorhydrate	2 mg

*Excipients :* éthanol à 95°, saccharose, benzoate de sodium, lévomenthol, eau purifiée. *Arôme :* noisette (propylène glycol, vanilline, éthylvanilline, eau, héliotropine, extrait de graines de fénugrec, diacétyl, citrate de sodium, m-diméthoxybenzène, benzaldéhyde, gamma Lactone C9, huile essentielle de livèche, p-méthoxybenzaldéhyde).

Teneur en saccharose : environ 700 mg/ml.

Teneur en éthanol : 1 mg/1 ml ; 200 mg/flacon.

Titre alcoolique : 0,126 % v/v.

### **DC** INDICATIONS

*Toutes formes :*

- Manifestations mineures de l'anxiété.
- Prémédication à l'anesthésie générale.
- Traitement symptomatique de l'urticaire.

*Comprimé à 25 mg et sirop :*

Chez l'enfant de plus de 3 ans (sirop) ou 6 ans (cp à 25 mg), traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance

accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.

## **DC** POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

### **Comprimés :**

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

Le comprimé à 100 mg est réservé à l'adulte.

*Adulte (comprimés à 25 mg et à 100 mg) :*

- Manifestations mineures de l'anxiété : la dose moyenne est de 50 à 100 mg par jour, pouvant aller jusqu'à 300 mg par jour.  
Coût du traitement journalier : 0,22 à 1,35 euro(s) (cp 25 mg) ; 0,08 à 0,46 euro(s) (cp 100 mg).
- Urticaire : la dose moyenne est de 50 à 100 mg par jour.  
Coût du traitement journalier : 0,22 à 0,45 euro(s) (cp 25 mg) ; 0,08 à 0,15 euro(s) (cp 100 mg).
- Prémédication à l'anesthésie générale : 100 à 200 mg chez l'adulte.  
Coût du traitement journalier : 0,45 à 0,90 euro(s) (cp 25 mg) ; 0,15 à 0,31 euro(s) (cp 100 mg).

*Enfant (comprimé à 25 mg) :*

- Dans les insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 6 ans, la posologie proposée à titre indicatif est de 1 mg/kg/j, et le traitement sera de courte durée (2 semaines au maximum).
- Dans les autres indications chez l'enfant de 6 ans à 15 ans, la dose maximale est de 1 mg par kg et par jour.

### **Sirop :**

1 ml de sirop correspond à 2 mg de dichlorhydrate d'hydroxyzine.

La quantité de sirop sera mesurée à l'aide de la seringue pour administration orale, graduée de 0,25 ml en 0,25 ml.

*Adulte :*

La dose moyenne est de 30 à 120 mg/jour, soit 15 à 60 ml de sirop/jour.

*Enfant :*

- Dans les insomnies d'endormissement chez l'enfant de plus de 3 ans, la posologie proposée à titre indicatif est de 1 mg/kg/j, et le traitement sera de courte durée (2 semaines au maximum).
- Dans les autres indications, chez l'enfant de 30 mois à 15 ans, la dose maximale est de 1 mg/kg/jour, soit suivant l'âge et le poids :
  - de 30 mois à 6 ans (10 à 20 kg) : 5 à 10 ml de sirop par jour ;
  - de 6 à 10 ans (20 à 30 kg) : 10 à 15 ml de sirop par jour ;
  - de 10 à 15 ans (30 à 40 kg) : 15 à 20 ml de sirop.

### **Toutes formes :**

Le traitement sera de courte durée.

#### *Adulte et enfant :*

Ces doses peuvent être réduites de moitié lorsque seul un effet momentané est souhaité.

#### *Sujet âgé, insuffisant hépatique ou rénal sévère :*

Il est recommandé de diminuer la posologie de moitié.

## **DC CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants du médicament, à l'un de ses métabolites, à un autre dérivé de la pipérazine, à l'aminophylline, ou à l'éthylène diamine.
- Liées à l'effet anticholinergique :
  - Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
  - Risque de rétention urinaire lié à un trouble urétr prostatique.

## **DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

### **Mises en garde :**

Il convient de déconseiller aux patients l'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement.

#### *Comprimés :*

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

#### *Comprimé à 25 mg et sirop :*

Dans le traitement des insomnies d'endormissement chez l'enfant :

- L'hydroxyzine ne constitue pas un traitement adapté pour les insomnies de cause neurologique, certaines insomnies d'origine organique (syndrome d'apnées obstructives du sommeil [SAOS], de l'enfant, reflux gastro-oesophagien [RGO], infection ORL...), et les insomnies d'origine psychiatrique.
- En cas de troubles de la vigilance le matin suivant une prise, le traitement par hydroxyzine devra être interrompu.
- En l'absence de réponse thérapeutique au traitement médicamenteux bien conduit, un avis spécialisé est recommandé.

#### *Sirop :*

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épiléptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

## **Précautions d'emploi :**

### *Comprimé à 25 mg et sirop :*

L'hydroxyzine ne constitue pas un traitement adapté pour les insomnies de cause neurologique, certaines insomnies d'origine organique (cf supra), et les insomnies d'origine psychiatrique.

Les principaux signes cliniques suivants, évocateurs d'une cause organique, seront donc recherchés avant toute prescription d'hydroxyzine chez un enfant présentant des troubles du sommeil :

- Ronflement sonore, troubles alimentaires, régurgitations anormales.
- Éveils nocturnes prolongés (supérieurs à 15 minutes), ou éveils apparaissant dès la première partie de la nuit, sommeil agité entre les éveils, pleurs inconsolables.
- Fatigue diurne, siestes inopinées, activité excessive, ou troubles du comportement.
- Retard staturopondéral ou cassure de la courbe de poids, ou examen neurologique ou psychomoteur anormal.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les jeunes enfants, qui sont plus particulièrement sensibles aux effets sur le système nerveux central (notamment convulsions).

### *Toutes formes :*

Ce médicament doit être utilisé avec prudence :

- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation (cf Posologie/Mode d'administration),
- chez les sujets âgés en raison, d'une part, d'un allongement de la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine (cf Posologie/Mode d'administration) et d'autre part en raison des effets anticholinergiques du produit.

Par ailleurs, l'administration d'Atarax est déconseillée chez les patients présentant des troubles cognitifs ou un syndrome confusionnel en raison du risque d'aggravation lié aux propriétés pharmacodynamiques du produit.

### *Sirop :*

En cas d'antécédents d'épilepsie ou de convulsions, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

Tenir compte de la teneur en saccharose dans la ration journalière (cf Composition).

Le prescripteur devra prendre en compte la présence d'éthanol (cf Composition). Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes.

Toutefois, aucun retentissement clinique n'est attendu aux doses recommandées chez l'enfant.

En raison de la présence d'alcool, l'association de ce médicament à des médicaments provoquant une réaction antabuse (chaleur, rougeur, vomissements, tachycardie) est déconseillée (liste indicative : céfamandole, céfopérazone, chloramphénicol, glibenclamide, glipizide, tolbutamide, disulfirame, furazolidone, griséofulvine, nitro-5-imidazole, procarbazine).

## **DC** INTERACTIONS

### Interactions médicamenteuses :

#### Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; barbituriques ; hypnotiques ; neuroleptiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

## **DC** GROSSESSE et ALLAITEMENT

### Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier de l'hydroxyzine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation de l'hydroxyzine ne doit être envisagée au cours du premier trimestre de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule.

### Allaitement :

En l'absence de données sur le passage de l'hydroxyzine dans le lait maternel et compte tenu des propriétés sédatives et atropiniques de cette substance, et, pour le sirop, de la présence d'excipients à effets notoires (terpènes et alcool), l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement à base d'hydroxyzine.

## **DC** CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Atarax peut provoquer une somnolence. Il importe d'en tenir compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, chez lesquels l'association à d'autres médicaments sédatifs est par ailleurs déconseillée. Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

## **DC** EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables d'Atarax sont principalement liés à son action sur le système nerveux central, à ses effets anticholinergiques et aux réactions d'hypersensibilité qu'il peut provoquer. Lors d'études contrôlées versus placebo, les événements indésirables, quelle qu'en soit l'imputabilité, dont la fréquence était supérieure ou égale à 1 % au cours du traitement per os par l'hydroxyzine ont été les suivants :

Événements indésirables	% de patients	
	Hydroxyzine (N=735)	Placebo (N=630)
Somnolence	13,7	2,7
Céphalées	1,6	1,9
Fatigue	1,4	0,6
Sécheresse buccale	1,2	0,6

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'Atarax sont :

- Réactions cutanées : érythème, prurit, eczéma ; très rarement érythème pigmenté fixe.
- Manifestations allergiques : urticaire ; plus rarement bronchospasme, oedème de Quincke, réaction anaphylactoïde.
- Effets psychiatriques : confusion, plus rarement excitation, hallucinations, désorientation, insomnie.
- Effets neurologiques : somnolence, plus rarement convulsions, dyskinésies, tremblements, vertiges.
- Effets ophtalmologiques : troubles de l'accommodation.
- Effets cardiovasculaires : tachycardie, hypotension.
- Effets gastro-intestinaux : sécheresse buccale, constipation.
- Effets urologiques : rétention urinaire.

*Sirop* : En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées, risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant et possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

## **DC** SURDOSAGE

Les symptômes observés en cas de surdosage important incluent nausées, vomissements, tachycardie, somnolence, troubles de l'accommodation, tremblements, confusion, hallucinations et parfois, troubles de la conscience, voire coma, dépression respiratoire, convulsions, hypotension, troubles du rythme cardiaque, voire arrêt cardiorespiratoire.

Il faut toujours penser à une polyintoxication médicamenteuse.

Une surveillance des fonctions vitales, notamment cardiaque avec un enregistrement ECG et, si nécessaire, un traitement symptomatique devront être mis en place en milieu spécialisé. Le vomissement sera provoqué s'il ne survient pas spontanément. Un lavage gastrique immédiat est également conseillé.

Il n'y a pas d'antidote spécifique.

## **PP PHARMACODYNAMIE**

Anxiolytiques (code ATC : N05BB01 ; N : système nerveux central).

L'hydroxyzine est un dérivé de la pipérazine non apparentée chimiquement aux phénothiazines et aux benzodiazépines.

L'hydroxyzine est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques présentant des propriétés anticholinergiques.

L'hydroxyzine a montré son efficacité chez l'homme dans l'urticaire.

L'hydroxyzine présente un effet sédatif mis en évidence par des enregistrements EEG chez des volontaires sains.

L'hydroxyzine présente une activité sur les symptômes mineurs d'anxiété.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

### *Absorption :*

L'hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est obtenu environ 2 heures après la prise d'une forme orale (sirop, comprimé). Après administration orale de 25 et 50 mg, la concentration maximale plasmatique (C<sub>max</sub>) est de 30 et 70 ng/ml respectivement. Les concentrations sont augmentées d'environ 30 % après administration répétée.

### *Distribution :*

L'hydroxyzine présente une large diffusion avec un volume apparent de distribution d'environ 16 l/kg chez l'adulte. L'hydroxyzine diffuse au niveau cutané et traverse la barrière hématoencéphalique.

### *Métabolisme :*

L'hydroxyzine subit un important effet de premier passage hépatique.

L'hydroxyzine est fortement métabolisée, par oxydation, en différents métabolites dont la cétirizine, métabolite actif. Les autres métabolites qui ont été mis en évidence sont notamment des dérivés O- ou N-désalkylés.

### *Élimination :*

La clairance totale est de 10 ml/min/kg chez le sujet sain et de 32 ml/min/kg chez l'enfant. Selon les études, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est d'environ 13 à 20 heures chez l'adulte, et de 29 heures chez le sujet âgé, expliquant la nécessité d'une adaptation posologique chez ce dernier.

### *Populations particulières :*

Chez l'enfant, la cinétique de l'hydroxyzine se modifie au cours du développement : la demi-vie d'élimination est d'environ 4 heures à 1 an et d'environ 11 heures à 14 ans.

De ce fait, une adaptation posologique est nécessaire chez l'enfant.

Chez l'insuffisant hépatique, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est augmentée à environ 37 heures.

Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est peu modifiée, mais la clairance rénale de la cétirizine est très ralentie.

Une adaptation posologique est donc nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

## **PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE**

Les études de reproduction chez l'animal ont montré un effet tératogène à des doses supérieures aux doses thérapeutiques chez l'homme.

Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme sur la base des

études de toxicité à dose unique et doses répétées.  
Le test d'Ames n'a révélé aucun effet mutagène.

## **DP** CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE I

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines.

AMM 300 813.7 (1955/88 rév 30. 08. 2006) cp 25 mg.  
300 812.0 (1957/88 rév 30. 08. 2006) cp 100 mg.  
300 814.3 (1955/88 rév 30. 08. 2006) sirop.

Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Hôpitaux psychiatriques de la région parisienne. AP.

Comprimé à 25 mg et sirop : Non remboursable à la date du 30.08.06 dans l'indication insomnies d'endormissement chez l'enfant (demande d'admission à l'étude).

# \* PHÉNERGAN® comprimé et sirop

## prométhazine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Comprimé enrobé à 25 mg (bleu)* : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

*Sirop à 0,1 %* : Flacon de 150 ml, avec gobelet doseur gradué à 5 ml et 10 ml.

### COMPOSITION

<i>Comprimé</i>	<i>p. cp</i>
Prométhazine (DCI)	25 mg
(sous forme de chlorhydrate : 28,21 mg/cp)	

*Excipients : Noyau* : amidon de blé, lactose monohydraté, talc, sucre glace amylicé (saccharose contenant 2 à 3 % d'amidon), silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.

*Enrobage* : acétate de polyvinyle, cire de carnauba, bleu patenté V (E 131), saccharose.

<i>Sirop</i>	<i>p. 5 ml</i>
Prométhazine (DCI)	5 mg
(sous forme de chlorhydrate : 5,65 mg/5 ml)	

*Excipients* : acide citrique monohydraté, gentsiate de sodium, alcool, huile essentielle d'orange douce déterpénée, huile essentielle de fleur d'oranger, caramel (E 150), eau purifiée, solution de saccharose.

Teneur en éthanol : 37 mg/5 ml ; 73 mg/10 ml.

Titre alcoolique : 0,9 % (v/v).

Teneur en saccharose : 4,2 g/5 ml ; 8,3 g/10 ml.

### **DC** INDICATIONS

*Comprimé et sirop* :

Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses :

- rhinite (saisonnière ou perannuelle),
- conjonctivite,
- urticaire.

*Comprimé* :

- Insomnies occasionnelles.
- Insomnies transitoires.

### **DC** POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

*Comprimé* :

Réservé à l'adulte.

*Manifestations allergiques :*

1 à 2 comprimés par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 comprimés par jour.

Coût du traitement journalier : 0,06 à 0,38 euro(s).

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.

Le traitement doit être court.

*Insomnies occasionnelles, insomnies transitoires :*

1 à 2 comprimés le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher.

Coût du traitement journalier : 0,06 à 0,13 euro(s).

Le traitement doit être aussi bref que possible (2 à 5 jours).

Si l'insomnie persiste au-delà de cette période, le traitement devra être réévalué.

**Siróp :**

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 1 an.

*Manifestations allergiques :*

Utiliser le gobelet doseur gradué à 5 et 10 ml :

- Adulte : 2 graduations de 10 ml du gobelet doseur par prise, 4 à 5 fois par jour.
- Enfant de plus de 12 ans : 1 à 2 graduations de 10 ml du gobelet doseur par prise, 4 fois par jour, sans dépasser 5 graduations de 10 ml par jour.
- Enfant de 5 à 12 ans : 1 à 2 graduations de 5 ml du gobelet doseur par prise, 2 à 3 fois par jour, sans dépasser 5 graduations de 5 ml par jour.
- Enfant de 2 à 5 ans : 1 graduation de 5 ml du gobelet doseur par prise, 3 fois par jour.
- Enfant de 1 à 2 ans : 1 graduation de 5 ml du gobelet doseur par prise, 2 fois par jour.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de la prométhazine.

## **DC** CONTRE-INDICATIONS

**Absolues :**

- Hypersensibilité aux antihistaminiques.
- Enfant de moins de 15 ans (comprimé).
- Antécédents d'agranulocytose.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

**Relatives :**

- Alcool, sultopride (cf Interactions).
- Femme qui allaite (cf Grossesse/Allaitement).

## **DC** MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### **Mises en garde :**

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes allergiques (détresse respiratoire, oedème, lésions cutanées...) ou de signes associés d'affection virale, la conduite à tenir devra être réévaluée.

### *Comprimé :*

- Réservé à l'adulte.
- La cause d'une insomnie doit, si possible, être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué.

*Sirop :* Tenir compte de la teneur en alcool (cf Composition).

### **Précautions d'emploi :**

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène par les phénothiazines.

La prométhazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension ortho- statique, aux vertiges et à la sédation ;
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
  - une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (cf Interactions).

Compte tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

### *Sirop :*

Dans la mesure où les phénothiazines telles que la prométhazine ont été considérées comme d'hypothétiques facteurs de risque dans la survenue de la mort subite du nourrisson, il est recommandé de ne pas les utiliser chez l'enfant âgé de moins de 1 an. En cas de diabète ou de régime hypoglycémique, tenir compte de la teneur en saccharose (cf Composition).

## **DC** INTERACTIONS

### **Interactions médicamenteuses :**

#### **Déconseillées :**

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antihistaminiques H1. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de

machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par addition des effets électrophysiologiques.

#### **A prendre en compte :**

- Autres dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

### **DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

#### **Grossesse :**

##### *Aspect malformatif (1<sup>er</sup> trimestre) :*

- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal pour la prométhazine.
- En clinique, l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

##### *Aspect foetotoxique (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre) :*

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique, tel que la prométhazine, ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3<sup>e</sup> trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

#### **Allaitement :**

La prométhazine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

## **DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINE**

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Il est préférable de commencer le traitement des manifestations allergiques un soir.

## **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

Les caractéristiques pharmacologiques de la prométhazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (cf Pharmacodynamie) :

- Effets neurovégétatifs :
  - sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
  - effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
  - hypotension orthostatique ;
  - troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration ;
  - incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé) ;
  - confusion mentale, hallucinations ;
  - plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.
- Réactions de sensibilisation :
  - érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante ;
  - oedème, plus rarement oedème de Quincke ;
  - choc anaphylactique ;
  - photosensibilisation.
- Effets hématologiques :
  - leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;
  - thrombocytopénie ;
  - anémie hémolytique.

## **DC SURDOSAGE**

Signes d'un surdosage en prométhazine : convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant) ; troubles de la conscience, coma.

Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

## **PP PHARMACODYNAMIE**

*Comprimé* : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire ; D : dermatologie ; N : système nerveux).

*Sirop* : Antihistaminique à usage systémique (R : système respiratoire ; D : dermatologie).

Prométhazine, antihistaminique H1, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;

- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques ;
- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique).

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine, notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

La biodisponibilité de la prométhazine est comprise entre 13 et 40 %.

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale est de 1,5 à 3 heures.

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75 à 80 %.

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation suivie d'une déméthylation.

La clairance rénale représente moins de 1 % de la clairance totale, et environ 1 % de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, le sulfoxyde notamment, représentent environ 20 % de la dose.

*Variations physiopathologiques* : Risque d'accumulation des antihistaminiques chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

## **DP CONDITIONS DE CONSERVATION**

*Comprimé* : A conserver à une température inférieure à 30 °C et à l'abri de la lumière.

*Sirop* : A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

AMM 308 228.6 (1947/97 rév 12. 05. 1998) cp.

325 352.3 (1949/97 rév 12. 05. 1998) sirop.

Comprimé : Remb Séc soc à 35 %.

Sirop : Non remb Séc soc.

Collect.

# \* MOTILIUM®

## dompéridone

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Comprimé pelliculé à 10 mg (biconvexe ; circulaire ; blanc à blanc crème) : Boîte de 40, sous plaquettes thermoformées.*

*Granulés effervescents à 10 mg (poudre granulée blanche ayant une odeur et une couleur caractéristiques) : Sachets-dose, boîte de 30.*

*Suspension buvable à 1 mg/ml (homogène ; blanche, ayant une odeur et une couleur caractéristiques) : Flacon de 200 ml avec capsule sécurité-enfant et seringue pour administration orale de 5 ml graduée en kg et racleur.*

### COMPOSITION

<i>Comprimé :</i>	<i>p cp</i>
Dompéridone (DCI)	10 mg

*Excipients : Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs non modifié, cellulose microcristalline, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, povidone K 90, stéarate de magnésium, huile de coton hydrogénée, laurylsulfate de sodium. Pelliculage : laurylsulfate de sodium, hypromellose.*

<i>Granulés effervescents :</i>	<i>p sachet</i>
Dompéridone (DCI)	10 mg

*Excipients : saccharose, aspartam, povidone K 30, acide tartrique, bicarbonate de sodium. Arôme : Aroma mix (mélange de substances naturelles aromatiques sur support dextrine, gomme arabique).*

<i>Suspension buvable :</i>	<i>p ml</i>
Dompéridone (DCI)	1 mg

*Excipients : polysorbate 20, solution d'hydroxyde de sodium, cellulose microcristalline et carmellose sodique, sorbitol à 70 % (non cristallisable), parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216), saccharine sodique, eau purifiée.*

### DC INDICATIONS

*Adulte (toutes formes) :*

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gênes au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

*Enfant (comprimé et suspension buvable) :*

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé de prendre Motilium avant les repas. Si le médicament est pris après les repas, son absorption est quelque peu retardée.

La durée initiale du traitement est de 4 semaines. Les patients doivent être examinés à nouveau après 4 semaines et la nécessité de poursuivre le traitement sera alors évaluée.

**Comprimé :**

*Adulte et adolescent (plus de 12 ans et plus de 35 kg) :*

1 à 2 comprimés à 10 mg, 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 80 mg.

Coût du traitement journalier : 0,29 à 0,78 euro(s).

*Enfant :*

0,25 à 0,5 mg/kg 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 2,4 mg/kg par jour (sans toutefois dépasser 80 mg par jour).

La forme comprimé n'est pas adaptée aux enfants pesant moins de 35 kg.

**Granulés effervescents :**

*Adulte et adolescent (plus de 12 ans et plus de 35 kg) :*

1 à 2 sachets-dose (contenant 10 mg de dompéridone par sachet-dose), 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 8 sachets.

Coût du traitement journalier : 0,51 à 1,35 euro(s).

Les enfants seront traités préférentiellement avec la forme suspension buvable.

**Suspension buvable :**

*Adulte et adolescent (plus de 12 ans et plus de 35 kg) :*

10 à 20 ml (de suspension buvable contenant 1 mg de dompéridone par ml), 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 80 ml.

*Nourrisson et enfant :*

De 0,25 à 0,5 mg/kg, 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 2,4 mg/kg (sans toutefois dépasser 80 mg par jour).

Coût du traitement journalier : 0,43 à 1,14 euro(s) (adulte) ; 0,05 à 0,14 euro(s) par 5 kg (enfant et nourrisson).

## **DC CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité connue à la dompéridone ou à l'un des excipients de Motilium.
- Tumeur hypophysaire à prolactine (prolactinome).

Motilium ne doit pas être utilisé lorsque la stimulation de la motricité gastrique peut s'avérer nocive : hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation.

## **DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose et peuvent être inappropriés chez les patients souffrant d'intolérance au lactose, de galactosémie, ou de malabsorption du glucose ou du galactose.

Les granulés effervescents contiennent du saccharose et peuvent être inappropriés chez les patients souffrant d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

La suspension buvable contient du sorbitol et peut être inappropriée chez les patients souffrant d'intolérance au sorbitol.

*Utilisation chez les patients présentant un risque de phénylcétonurie :*

Les granulés effervescents contiennent de l'aspartam. Ne pas les utiliser chez les patients présentant un risque de phénylcétonurie.

*Utilisation en période d'allaitement :*

La quantité totale de dompéridone excrétée dans le lait maternel est estimée inférieure à 7 µg par jour à la posologie maximale recommandée. La toxicité pour les nouveau-nés en est inconnue. En conséquence, Motilium ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

*Utilisation chez le nourrisson (suspension buvable) :*

Les effets secondaires neurologiques sont rares (cf Effets indésirables). Les fonctions métaboliques et la barrière hémato-encéphalique n'étant pas totalement développées pendant les premiers mois de la vie, le risque d'effets secondaires neurologiques est plus élevé chez les jeunes enfants. Il est donc recommandé de déterminer la dose précisément et que celle-ci soit suivie scrupuleusement chez les nouveau-nés, les nourrissons, les bébés et les jeunes enfants.

Un surdosage peut entraîner des symptômes extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres étiologies doivent être recherchées.

*Utilisation en cas de troubles hépatiques :*

La dompéridone étant fortement métabolisée dans le foie, Motilium ne doit pas être utilisé chez des patients souffrant de troubles hépatiques.

*Insuffisance rénale :*

Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 6 mg/100 ml, c'est-à-dire > 0,6 mmol/l), la demi-vie d'élimination de la dompéridone a été rallongée de 7,4 à 20,8 heures, mais les concentrations plasmatiques en produit actif étaient moins élevées que chez les volontaires sains. Étant donné que les reins excrètent une très faible quantité de produit actif non dégradé, il est peu probable que, lors d'une administration unique, la dose doive être ajustée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, en cas d'administrations répétées, la fréquence des doses doit être réduite à une ou deux prises par jour, en fonction du degré de l'insuffisance rénale, et il est possible que la dose doive être diminuée. Les patients insuffisants rénaux sous traitement prolongé doivent être surveillés régulièrement.

*Utilisation avec le kétoconazole :*

Une légère augmentation de l'intervalle QT (moyenne inférieure à 10 msec) a été rapportée dans une étude d'interaction médicamenteuse avec le kétoconazole oral. Même si la significativité clinique de cette étude n'est pas claire, d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées en cas de nécessité de traitement antifongique (cf Interactions).

## **DC INTERACTIONS**

### **Interactions médicamenteuses :**

La voie métabolique principale de la dompéridone implique le CYP 3A4. Les données in vitro suggèrent que l'administration concomitante de médicaments qui inhibent le CYP 3A4 de façon importante peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone.

Des études d'interactions in vivo ont montré une forte inhibition du métabolisme de premier passage, CYP 3A4 dépendant, de la dompéridone par le kétoconazole.

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'aire sous la courbe et le pic de concentration plasmatique de la dompéridone sont multipliés par 3 (à l'état d'équilibre) lorsque celle-ci est administrée simultanément au kétoconazole par voie orale.

Au cours de cette coadministration, il a été détecté un léger allongement du QT (moyenne inférieure à 10 msec) lequel était plus important que celui observé avec le kétoconazole seul. L'allongement du QT n'a pas été observé avec la dompéridone administrée seule à des patients sans signe de comorbidité, même à des doses orales élevées (jusqu'à 160 mg/jour). Les résultats de cette étude d'interaction doivent être pris en compte lors de la coprescription de dompéridone et de médicaments inhibant fortement le CYP3A4, par exemple le kétoconazole, le ritonavir et l'érythromycine (cf Pharmacocinétique).

## **DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

Il existe peu de données après commercialisation sur l'utilisation de la dompéridone chez les femmes enceintes. Une étude chez le rat a montré un effet toxique sur la reproduction en cas de dose élevée, toxique pour la mère. Le risque éventuel chez l'homme est inconnu. De ce fait, Motilium ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice thérapeutique attendu le justifie.

Le médicament est excrété dans le lait maternel des rates allaitantes (en majeure partie sous forme de métabolites : concentrations maximales de 40 ou 800 ng/ml après, respectivement, une administration orale ou intraveineuse de 2,5 mg/kg). Les concentrations de dompéridone dans le lait maternel des femmes allaitant représentent 10 à 50 % des concentrations plasmatiques correspondantes et ne devraient pas excéder 10 ng/ml. La quantité totale de dompéridone excrétée dans le lait humain est estimée inférieure à 7 µg par jour à la posologie maximale recommandée. La toxicité pour les nouveau-nés en est inconnue. En conséquence, Motilium ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

## **DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES**

Motilium n'altère pas (ou de façon négligeable) la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

## **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), en incluant les cas isolés.

Troubles du système immunitaire :

- Très rare : réactions allergiques incluant anaphylaxie, choc anaphylactique, réaction anaphylactique, urticaire et oedème de Quincke.

Troubles du système endocrinien :

- Rare : augmentation des taux de prolactine.

Troubles du système nerveux :

- Très rare : effets secondaires extrapyramidaux.

Troubles gastro-intestinaux :

- Rare : troubles gastro-intestinaux, y compris des crampes intestinales très rares et passagères.

- Très rare : diarrhée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Très rare : prurit, rash.

Troubles de la reproduction et des glandes mammaires :

- Rare : galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée.

L'hypophyse étant située en deçà de la barrière hémato-encéphalique, la dompéridone peut causer une augmentation des concentrations en prolactine. Dans de rares cas, cette hyperprolactinémie peut entraîner des effets secondaires neuro-endocriniens tels que galactorrhée, gynécomastie et aménorrhée.

Les effets secondaires extrapyramidaux sont très rares chez les nouveau-nés et les nourrissons, et exceptionnels chez les adultes. Ces effets secondaires régressent spontanément et complètement à l'arrêt du traitement.

## **DC** SURDOSAGE

*Symptômes :*

Les symptômes de surdosage peuvent inclure l'endormissement, la désorientation et des réactions extrapyramidales, notamment chez les enfants.

*Traitement :*

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la dompéridone, mais en cas de surdosage, un lavage gastrique ainsi que l'administration de charbon actif peuvent s'avérer utiles. Une surveillance médicale étroite et un traitement symptomatique sont recommandés. Les médicaments anticholinergiques ou antiparkinsoniens peuvent être utiles pour contrôler les réactions extrapyramidales.

## **PP** PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : stimulants de la motricité intestinale (code ATC : A03FA03).

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, des effets secondaires extrapyramidaux sont très rares, mais la dompéridone entraîne la libération de prolactine par l'hypophyse.

Son effet antiémétique semble dû à une combinaison d'effets périphériques (motilité gastrique) et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de stimulation des chimiorécepteurs, située hors de la barrière hémato-encéphalique, dans l'area postrema. Les études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indiquent un effet périphérique prédominant de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques. Les études chez l'homme ont montré que la dompéridone per os augmente le tonus du sphincter inférieur de l'oesophage, améliore la motilité antroduodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

### *Absorption :*

Chez les sujets à jeun, la dompéridone est rapidement absorbée après administration orale, avec un pic plasmatique atteint en 30 à 60 minutes. La faible biodisponibilité absolue de la dompéridone administrée par voie orale (environ 15 %) est due à un métabolisme de premier passage important dans la paroi intestinale et le foie.

Même si la biodisponibilité de la dompéridone est améliorée chez les sujets sains lorsqu'elle est prise après un repas, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent prendre la dompéridone dans les 15 à 30 minutes qui précèdent le repas. Une acidité gastrique réduite limite l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale est réduite en cas d'administration préalable rapprochée de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

La survenue du pic d'absorption est légèrement retardée et l'aire sous la courbe augmente quelque peu lorsque le produit sous forme orale est pris après un repas.

### *Distribution :*

La dompéridone per os ne semble pas s'accumuler ou activer son propre métabolisme ; le pic plasmatique à 90 minutes de 21 ng/ml après 2 semaines d'administration per os de 30 mg par jour était environ le même que celui de 18 ng/ml après la première dose. La dompéridone se lie entre 91 et 93 % aux protéines plasmatiques. Des études de distribution chez l'animal avec des médicaments radiomarqués ont montré une large distribution dans les tissus, mais une faible concentration dans le cerveau. De faibles quantités de produit actif traversent le placenta chez la rate.

### *Métabolisme :*

La dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par hydroxylation et N-désalkylation. Les études de métabolisme in vitro utilisant des inhibiteurs diagnostiques ont révélé que CYP 3A4 est une forme majeure du cytochrome P450 jouant un rôle dans la N-désalkylation de la dompéridone, alors que CYP 3A4, CYP 1A2 et CYP 2E1 interviennent dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

### *Excrétion :*

Les excrétions urinaires et fécales représentent respectivement 31 et 66 % de la dose orale. La proportion de produit inchangé excrété est faible (10 % des excrétions fécales et environ 1 % des excrétions urinaires). La demi-vie plasmatique après une dose orale unique est de 7 à 9 heures chez les sujets sains, mais est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

## **PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE**

Des études électrophysiologiques in vitro et in vivo ont montré un risque global modéré d'allongement du QT chez l'homme par la dompéridone.

Au cours des expériences in vitro sur des cellules isolées transfectées avec HERG et des myocytes de cobaye isolés, les rapports entre les valeurs de CI 50 inhibant les courants à travers les canaux ioniques et les concentrations plasmatiques libres chez l'homme après administration d'une dose quotidienne maximale de 20 mg (4 fois par jour), étaient d'environ 10.

Cependant, les marges de sécurité dans les essais in vitro sur des tissus cardiaques isolés et sur les modèles in vivo (chien, cobaye, lapin sensibilisés aux torsades de pointes) ont dépassé de plus de 50 fois les concentrations plasmatiques libres chez l'homme à la dose quotidienne

maximale (20 mg 4 fois par jour). En cas d'inhibition du métabolisme CYP 3A4 dépendant, les concentrations plasmatiques libres de dompéridone peuvent être 10 fois plus élevées. A dose élevée, toxique pour la mère (plus de 40 fois la dose recommandée chez l'homme), des effets tératogènes ont été observés chez le rat. Aucune tératogénicité n'a été observée chez la souris et le lapin.

## **DP** CONDITIONS DE CONSERVATION

*Suspension buvable* : 3 mois après première ouverture du flacon.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE II

AMM 323 411.2 (1980 rév 28. 06. 2006) cp pellic.  
332 361.4 (1989 rév 31. 05. 2006) glés efferv.  
323 409.8 (1980 rév 31. 05. 2006) susp buv.

Remb Séc soc à 35 %. Collect. AP de Paris.

Comprimé : Non remboursable à la date du 28.06.06 dans le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez l'enfant.

# VOGALÈNE®

## métopimazine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Lyophilisat oral à 7,5 mg* : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.

*Gélule à 15 mg (blanche)* : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

*Solution buvable à 0,1 %* : Flacon de 150 ml + seringue pour administration orale graduée en kg de poids de l'enfant (de 2 à 15 kg).

*Solution buvable à 0,4 %* : Flacon de 30 ml (1200 gouttes), avec compte-gouttes.

*Solution injectable à 10 mg/1 ml* : Ampoules de 1 ml, boîte de 10.

*Suppositoires sécables à 5 mg* : Boîte de 10, sous plaquettes thermoformées.

### COMPOSITION

<i>Lyophilisat oral</i> :	<i>p lyophilisat</i>
Métopimazine (DCI) micronisée	7,5 mg

*Excipients* : gomme xanthane (Rhodigel 23), aspartam, docusate de sodium, dextran 70, mannitol.

<i>Gélule</i> :	<i>p gélule</i>
Métopimazine (DCI)	15 mg

*Excipients* : cellulose microcristalline, amidon de blé, acide alginique, stéarate de magnésium, silice colloïdale, talc. *Enveloppe de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane. *Calibrage* : n° 4.

<i>Solution buvable à 0,1 %</i> :	<i>p grad de 1 kg (0,33 ml)</i>	<i>par c à c</i>
Métopimazine (DCI)	0,33 mg	5 mg

*Excipients* : acide ascorbique, citrate de sodium, métabisulfite de sodium (E 223), saccharine sodique, saccharose, glycérol, éthanol à 96 %, solution alcoolique d'orange à 70°, eau purifiée.

*Conservateurs* : parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle.

Teneur en alcool : 0,016 g par graduation de 1 kg ou 0,245 g par cuillère à café.

Teneur en saccharose : 0,064 g par graduation de 1 kg ou 0,96 g par cuillère à café.

Teneur en sodium : 0,143 mg par graduation de 1 kg ou 2,15 mg par cuillère à café.

<i>Solution buvable à 0,4 %</i> :	<i>p 10 gtes</i>
Métopimazine (DCI)	1 mg

*Excipients* : acide citrique monohydraté, acide ascorbique, citrate de sodium, disulfite de sodium, saccharose, glycérol, alcool éthylique à 95°, solution alcoolique d'orange à 70°, eau purifiée.

<i>Solution injectable</i> :	<i>p ampoule</i>
Métopimazine (DCI)	10 mg

*Excipients* : acide ascorbique, citrate de sodium, chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré (qsp pH : 4,9), eau ppi.

<i>Suppositoire</i> :	<i>p suppos</i>
Métopimazine (DCI)	5 mg

*Excipients* : glycérides hémi-synthétiques solides.

## **DC** INDICATIONS

*Toutes formes* :

Traitement symptomatique des nausées et vomissements.

*Solution injectable* :

Prévention des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse.

## **DC** POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

*Lyophilisat oral* :

La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles.

- Adulte : 15 à 30 mg/jour, soit 2 à 4 lyophilisats oraux par jour.  
Coût du traitement journalier : 0,45 à 0,90 euro(s) (2 à 4 lyoph).
- Enfant (de 6 à 12 ans) : 7,5 à 15 mg/jour, soit 1 à 2 lyophilisats oraux par jour.  
Coût du traitement journalier : 0,23 à 0,45 euro(s) (1 à 2 lyoph).
- Enfant de moins de 6 ans : utiliser la forme gouttes.

La prise du lyophilisat oral s'effectue :

- soit après dépôt sur la langue où sa dégradation est quasi immédiate. Ne pas croquer ;
- soit après dissolution dans un demi-verre d'eau, où sa dispersion est instantanée.

*Gélule* :

Voie orale.

La posologie et le mode d'administration sont fonction de l'indication, de l'âge et de l'horaire prévisible des troubles.

La posologie est à adapter en fonction de l'horaire, de la cause et de l'intensité des troubles.

Adulte : 15 ou 30 mg/jour, soit 1 ou 2 gélules par jour.

Coût du traitement journalier : 0,24 à 0,48 euro(s) (1 à 2 gél).

*Solution buvable à 0,1 %* :

La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de réitérer jusqu'à 3 fois par jour l'administration. Cesser le traitement dès disparition des symptômes.

- Adulte et adolescent (plus de 12 ans) :  
La posologie est de 5 à 10 mg par prise, soit 1 à 2 cuillères à café par prise, au maximum 3 fois par jour (soit au maximum 30 mg par jour).  
Coût du traitement journalier : 0,34 à 0,67 euro(s) (1 à 2 unités de prise).
- Nourrisson et enfant :  
Enfant de plus de 15 kg : la posologie est de 2,5 à 5 mg par prise, soit ½ à 1 cuillère à café par prise, au maximum 3 fois par jour (soit au maximum 15 mg par jour).

Enfant jusqu'à 15 kg : la posologie est de 0,33 mg par kg de poids de l'enfant et par prise, soit une graduation de la seringue par kg de poids de l'enfant et par prise, au maximum 3 fois par jour (soit au maximum 1 mg par kg de poids et par jour).

Coût du traitement journalier : 0,11 à 0,34 euro(s) (1 à 3 unités de prise).

*Mode d'administration :*

Ce médicament s'administre par voie orale.

Chez l'enfant jusqu'à 15 kg, le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale graduée en kg de poids. La seringue délivre une dose de 0,33 mg par graduation. La dose par prise se lit donc directement sur les graduations de la seringue en kg de poids de l'enfant.

La dose à administrer pour une prise est ainsi obtenue en aspirant la solution, en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids du nourrisson ou de l'enfant. Introduire légèrement la seringue pour administration orale sur le devant de la bouche et pousser lentement le produit à administrer.

Chez l'enfant de plus de 15 kg, l'adulte et l'adolescent, le médicament s'administre au moyen d'une cuillère à café.

***Solution buvable à 0,4 % :***

La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles.

- Adulte : 15 à 30 mg/jour.
- Enfant de 6 à 12 ans : 7,5 à 15 mg/jour.
- Enfant de moins de 6 ans : 1 mg/kg/jour.

Coût du traitement journalier : 0,01 euro(s) (10 gtes).

Coût du traitement journalier : 0,15 à 0,30 euro(s) (75 à 150 gtes).

***Solution injectable :***

10 à 20 mg/jour, soit 1 à 2 ampoules par jour, en général par voie IM.

Coût du traitement journalier : 0,42 à 2,10 euro(s).

La voie IV est possible. Dans un tel cas, pratiquer une injection lente et diminuer les doses chez les sujets âgés ou porteurs d'anomalies cardiovasculaires.

*Chimiothérapie émétisante :*

Selon le caractère plus ou moins émétisant de la chimiothérapie anticancéreuse, la posologie par 24 heures est de 30 à 50 mg de métopimazine, administrée par voie IM ou en perfusion (la voie IV est éventuellement possible sous réserve de respect des précautions d'emploi).

La dose totale par 24 heures peut être répartie en plusieurs injections ou perfusions, la première administration se faisant de préférence avant la thérapeutique anticancéreuse.

***Suppositoires sécables :***

La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de réitérer jusqu'à 3 fois par jour l'administration. Cesser le traitement dès disparition des symptômes.

- Adulte : 15 à 30 mg/jour, soit 3 à 6 suppositoires sécables par jour au maximum, répartis en 3 prises.  
Coût du traitement journalier : 0,58 à 1,73 euro(s).
- Enfant de 6 à 12 ans : 7,5 à 15 mg/jour, soit 1,5 à 3 suppositoires sécables par jour au maximum, répartis en 3 prises.  
Coût du traitement journalier : 0,29 à 0,58 euro(s).
- Enfant de moins de 6 ans : 1 mg/kg/jour au maximum, répartis en 3 prises.

## **DC** CONTRE-INDICATIONS

- Risque de glaucome à angle fermé.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques.

## **DC** MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### Mises en garde :

#### *Gélule :*

forme réservée à l'adulte.

#### *Solutions buvables :*

- Ce produit contient des sulfites et peut provoquer des réactions allergiques (cf Effets indésirables).
- Ce médicament contient de l'alcool (cf Composition). Il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, ou chez les femmes enceintes. Tenir compte de la présence d'alcool dans ce médicament en particulier chez les enfants de moins de 12 ans.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

### Précautions d'emploi :

- La prise de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.
- Prudence :
  - chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité : risque d'effets sédatifs, d'hypotension ;
  - en cas d'insuffisances rénale et/ou hépatique : risque de surdosage éventuel.
- Lyophilisat : En raison de la présence d'aspartam, l'administration de ce produit devra être évitée en cas de phénylcétonurie.
- Solutions buvables :  
Ce médicament contient du saccharose (cf Composition) : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient du sodium (cf Composition) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

- Solution injectable :  
En cas d'injection IV, possibilité d'hypotension nécessitant une réduction de la posologie, une injection lente, le sujet étant en décubitus.  
La voie IV est déconseillée chez les sujets âgés en raison de leur sensibilité (risque d'effets sédatifs, d'hypotension) et chez les sujets porteurs d'anomalies cardiovasculaires.

## **DC** INTERACTIONS

### **Interactions médicamenteuses :**

Risque de potentialisation des hypotenseurs, des antihypertenseurs et des dépresseurs du SNC tels que hypnotiques, tranquillisants, anesthésiques, analgésiques...

## **DC** GROSSESSE et ALLAITEMENT

### **Grossesse :**

Les résultats des études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Au cours de l'utilisation courante dans l'espèce humaine, aucune malformation n'a été, à ce jour, rattachée à la prise du médicament.

Cependant, la sécurité d'emploi lors de la grossesse chez la femme n'a pas été évaluée lors d'essais thérapeutiques et, par analogie avec les phénothiazines, il est conseillé par prudence de limiter la prescription pendant la grossesse.

## **DC** CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

L'attention des patients est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur le risque de somnolence.

## **DC** EFFETS INDÉSIRABLES

### *Effets neurologiques :*

- Sédation ou somnolence rares.
- Autres effets exceptionnels :
  - Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...) cédant à l'administration d'un antiparkinsonien anticholinergique.
  - Syndrome extrapyramidal cédant à l'arrêt du traitement.
  - Possibilité de dyskinésies tardives comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées.

### *Effets végétatifs :*

- Hypotension orthostatique rare.
- Rarement : sécheresse de la bouche.
- Exceptionnellement : constipation, troubles de l'accommodation et rétention urinaire.

*Effets endocriniens et métaboliques rares :*

- Impuissance, frigidité.
- Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, hyperprolactinémie.

*Divers :*

Rares possibilités de rash ou d'éruption cutanée.

*Solutions buvables :*

En raison de la présence de sulfites, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

## **DC** SURDOSAGE

A dose massive (5 fois la dose thérapeutique), la métopimazine entraîne une dépression du système nerveux central (sommolence, coma vigile), une hypotonie ou une hypotension artérielle. Aucun décès n'a été rapporté. En cas d'intoxication aiguë, un lavage gastrique, si le malade est vu tôt, sera effectué, ainsi qu'un traitement symptomatique des troubles observés.

## **PP** PHARMACODYNAMIE

Antiémétiques et antinauséux. Code ATC : A04AD05 ; A : appareil digestif et métabolisme. Antiémétique appartenant à la classe des phénothiazines, la métopimazine se caractérise par une activité antidopaminergique élective (activité anti-apomorphine) en raison de son passage très limité de la barrière hémato-encéphalique.

## **PP** PHARMACOCINÉTIQUE

- Après administration orale, le pic plasmatique est atteint en 30 minutes. La valeur de ce pic, comme la biodisponibilité globale, est proportionnelle à la quantité ingérée.
- Après absorption, la métopimazine est rapidement métabolisée en acide de métopimazine, qui possède lui-même une activité antiémétique.
- La demi-vie d'élimination du produit est de l'ordre de 4 h 30.
- 30 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines de 24 heures, essentiellement sous forme de métabolite acide.
- Passages placentaire et dans le lait maternel non précisés.
- Passage très limité de la barrière hémato-encéphalique.

## **DP** CONDITIONS DE CONSERVATION

*Lyophilisat :*

Conserver à température ambiante.

*Solution buvable à 0,1 % :*

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

*Solution buvable à 0,4 % :*

Conserver à l'abri de la lumière.

*Solution injectable :*

Conserver à l'abri de la lumière.

*Suppositoire :*

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

## **DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Suppositoire : pour couper le suppositoire sécable en deux, laisser le suppositoire sécable dans son alvéole thermoformée et la séparer du reste de la plaquette. Imprimer une petite pression au centre du suppositoire sécable le long de la barre de sécabilité. Le suppositoire sécable est coupé en deux. Ouvrir l'alvéole et prélever le demi-suppositoire.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE II

AMM 333 162.5 (1990) lyophilisat oral.  
320 544.1 (1977 rév 1987) gélule.  
317 148.1 (1974/92 rév 25. 08. 2006) sol buv 0,1 %.  
311 496.8 (1974/92) sol buv 0,4 %.  
311 494.5 (1973/92) 10 amp inj.  
364 979.3 (1966/92 rév 15. 07. 2004) suppos.

Remb Séc soc à 35 %. Collect et AP.

# \* SERC®

## bétahistine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé à 8 mg (gravé « 256 » d'un côté et « S » de l'autre ; blanc) : Boîte de 90, sous plaquettes thermoformées.

### COMPOSITION

Bétahistine (DCI) chlorhydrate	8 mg
--------------------------------	------

Excipients : mannitol, cellulose microcristalline, acide citrique monohydraté, silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), talc.

### DC INDICATIONS

Traitement symptomatique du vertige itératif avec ou sans signe cochléaire.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Posologie :

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour, de préférence au milieu des repas, sans dépasser 6 comprimés, soit 48 mg de bétahistine par jour.

Coût du traitement journalier : 0,28 à 0,57 euro(s).

La durée du traitement recommandée est de 2 à 3 mois, à renouveler éventuellement, suivant l'évolution de la maladie, en cures continues ou discontinues.

#### Mode d'administration :

Les comprimés doivent être avalés sans être croqués avec un verre d'eau au cours des repas.

### DC CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament.
- Ulcère gastroduodéal en poussée.
- Phéochromocytome.

### DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

#### Mises en garde :

Chez les asthmatiques, l'administration de bétahistine nécessite une surveillance particulière (risque de bronchoconstriction).

La bétahistine ne constitue pas le traitement adapté des pathologies suivantes :

- vertige paroxystique bénin,
- vertige en relation avec une affection du système nerveux central.

#### **Précautions d'emploi :**

La prise du médicament au milieu des repas permet d'éviter les gastralgies.

### **DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

#### **Grossesse :**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la bétahistine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la bétahistine pendant la grossesse.

#### **Allaitement :**

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le risque n'est pas connu ; en conséquence, l'allaitement est déconseillé pendant la prise de bétahistine.

### **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

- Effets indésirables les plus fréquents : gastralgies, nausées, vomissements, sécheresse buccale, diarrhée.
- Plus rarement : céphalées, asthénie, somnolence, réactions d'hypersensibilité.
- Exceptionnellement : thrombopénie, élévation des transaminases.

### **DC SURDOSAGE**

Symptômes analogues à ceux provoqués par l'histamine. Administrer un traitement antihistaminique.

### **PP PHARMACODYNAMIE**

Antivertigineux (N : système nerveux central).

Le mécanisme d'action de la bétahistine est partiellement connu. In vitro, la bétahistine facilite la transmission histaminergique par son effet agoniste partiel sur les récepteurs H<sub>1</sub>, et un effet antagoniste des récepteurs de type H<sub>3</sub>. La bétahistine diminue l'activité électrique des neurones polysynaptiques des noyaux vestibulaires après administration IV chez l'animal. La bétahistine n'a pas d'effet sédatif.

### **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

La prise de nourriture ralentit significativement l'absorption de la bétahistine (comme le montre la diminution de 30 % environ de la C<sub>max</sub>) sans modifier les quantités absorbées. Administrée par voie orale, la bétahistine est rapidement et complètement absorbée. Elle est

éliminée par voie urinaire sous forme d'un métabolite, l'acide 2-pyridyl acétique.  
La demi-vie d'élimination est de 3 heures et demie environ.  
L'élimination est pratiquement complète en 24 heures.

## **DP** CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, et dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE I

AMM 355 397.5 (1973/95 rév 21. 09. 2005).

Remb Séc soc à 35 %. Collect.

# \* TANGANIL®

## acétylleucine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Comprimé (blanc)* : Étui de 30, sous plaquette thermoformée.

*Solution injectable IV* : Ampoules de 5 ml, étui de 5.

### COMPOSITION

<i>Comprimé</i> :	<i>p cp</i>
Acétylleucine (DCI)	500 mg

*Excipients* : amidon de blé, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, carbonate de calcium.

<i>Solution injectable</i> :	<i>p ampoule</i>
Acétylleucine (DCI)	500 mg

*Excipients* : monoéthanolamine, eau ppi.

### DC INDICATIONS

Traitement symptomatique de la crise vertigineuse.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

- Voie orale : 1,5 à 2 g par jour, soit 3 à 4 comprimés en 2 prises matin et soir ; la durée du traitement est variable selon l'évolution clinique (entre 10 jours et 5 à 6 semaines). Au début du traitement ou en cas d'insuccès, la posologie peut être augmentée sans inconvénient jusqu'à 3 g et même 4 g par jour.  
Coût du traitement journalier : 0,56 à 0,74 euro(s).
- Voie parentérale : 2 ampoules par jour (jusqu'à 4 si nécessaire) par voie intraveineuse directe. La durée du traitement est variable selon l'évolution clinique.  
Coût du traitement journalier : 1,21 à 2,42 euro(s).

### DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

En l'absence de données expérimentales chez l'animal et de données dans l'espèce humaine, il est prudent de ne pas prescrire Tanganil pendant la grossesse.

### PP PHARMACODYNAMIE

Antivertigineux de mécanisme d'action inconnu.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

### *Voie orale :*

Après administration, le pic de concentration plasmatique en acétylleucine est atteint après 2 heures environ.

### *Voie parentérale :*

Après administration de 1 g de Tanganil par voie intraveineuse, on observe une cinétique bicompartimentale avec une phase de distribution très rapide (demi-vie moyenne de 0,11 h) et une phase d'élimination rapide (demi-vie moyenne de 1,08 h).

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

AMM 338 457.3 (1974/92 rév 27. 05. 2004) cp.

· 327 225.9 (1974/92) sol inj.

Remb Séc soc à 35 %. Collect.

# \* AGYRAX®

## méclozine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable (blanc) : Boîte de 15, sous plaquette thermoformée.

### COMPOSITION

Méclozine chlorhydrate	25 mg
------------------------	-------

Excipients : lactose, amidon de maïs, talc, povidone K 30, stéarate de calcium, silice colloïdale anhydre.

### DC INDICATIONS

- Traitement symptomatique de la crise vertigineuse.
- Prévention et traitement du mal des transports.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

*Crise vertigineuse :*

1 à 3 comprimés par jour à prendre avant les repas.

Coût du traitement journalier : 0,17 à 0,51 euro(s).

Avaler sans croquer avec un peu d'eau ou une autre boisson non alcoolisée.

*Mal des transports :*

La première prise doit s'effectuer 1 heure avant le voyage : 1 à 4 comprimés par jour.

Coût du traitement journalier : 0,17 à 0,68 euro(s).

### DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la méclozine.

Liée à l'effet anticholinergique : risque de glaucome par fermeture de l'angle ; risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorostatiques.

### DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

**Mises en garde :**

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

**Précautions d'emploi :**

L'absorption de boissons alcoolisées est déconseillée pendant le traitement.

## **DC INTERACTIONS**

### **Interactions médicamenteuses :**

- Potentialisation des dépresseurs du système nerveux central (hypnotiques, anesthésiques).
- Prendre en compte la potentialisation des effets atropiniques en cas d'association avec d'autres substances anticholinergiques (autres antihistaminiques, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques imipraminiques).

## **DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

### **Grossesse :**

Chez l'animal, l'expérimentation a mis en évidence un effet tératogène.

Chez la femme enceinte, en raison de l'absence de données épidémiologiques suffisantes et bien que l'on n'ait constaté à ce jour aucun effet tératogène, il convient de s'abstenir de prescrire Agyrax pendant les trois premiers mois de la grossesse.

## **DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES**

Agyrax peut provoquer une discrète somnolence en début de traitement. Il importe d'en tenir compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

## **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

L'effet anticholinergique peut entraîner : sécheresse de la bouche, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, confusion mentale chez le sujet âgé.

## **DC SURDOSAGE**

En cas de surdosage, l'hypersédation serait la manifestation la plus fréquente. Il faudra alors penser à une polyintoxication médicamenteuse. Le vomissement sera provoqué s'il ne survient pas spontanément. Un lavage gastrique immédiat est également conseillé. Dans les cas graves, une surveillance classique de réanimation sera entreprise.

## **PP PHARMACODYNAMIE**

Antihistaminique H<sub>1</sub>.

Antivertigineux. Antiémétique.

Chez l'homme : la méclozine inhibe la réaction à la stimulation labyrinthique électrique.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

Après administration orale, l'élimination se fait en majorité dans les fèces et les urines.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

AMM 334 883.8 (1992).

Remb Séc soc à 35 %. Collect.

# \* SCOPODERM TTS® 1 mg/72 h

## scopolamine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

*Dispositif transdermique* : Boîte de 5, sous sachets unitaires.

### COMPOSITION

	<i>p dispositif</i>
Scopolamine	1,5 mg

*Contenu du réservoir* : scopolamine (1,31 mg), huile de paraffine fluide, polyisobutylène 1 200 000, polyisobutylène 35 000. *Membrane laminaire* : polyéthylène basse densité, aluminium, polyester. *Membrane contrôlant le passage* : polypropylène. *Couche adhésive* : scopolamine (0,23 mg), huile de paraffine fluide, polyisobutylène 1 200 000, polyisobutylène 35 000. *Membrane de protection* : polyester/silicone.

### DC INDICATIONS

- Traitement en soins palliatifs des râles agoniques liés à l'encombrement des voies aériennes supérieures par excès de sécrétions salivaires.
- Prévention des symptômes du mal des transports.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Posologie :

*Prévention des symptômes du mal des transports :*

- Appliquer un dispositif derrière l'oreille à un endroit sec, sain et dépourvu de cheveux, la veille au soir pour un départ matinal ou le plus longtemps possible avant le départ (entre 6 et 12 heures).
- Le dispositif sera retiré dès la fin du voyage.
- La pose d'un seul dispositif est suffisante pour assurer une protection pendant 72 heures. En cas de voyage plus long, au bout de 72 heures retirer le dispositif et mettre en place un nouveau dispositif derrière l'autre oreille.

Dans un certain nombre de cas, les effets subsistent plus de 12 heures après le retrait du dispositif.

*Soins palliatifs :*

Le dispositif sera appliqué sur un endroit sec, sain et dépourvu de poils. Lors de l'application du dispositif, la scopolamine est délivrée durant une période de 72 heures. Il convient de débiter le traitement par la pose d'1 patch et de réévaluer l'efficacité et la tolérance clinique toutes les 24 heures afin d'adapter la posologie optimale. Il est possible que 2 ou 3 patches soient ainsi appliqués simultanément. Dans ce cas, il faut évidemment tenir compte des doses cumulées et du fait que la vitesse de délivrance de la scopolamine est variable et plus élevée

dans les 24 premières heures suivant la pose du dispositif.

#### **Mode d'administration :**

- Pour éviter tout contact de la substance active avec l'oeil (risque de légers troubles transitoires de la vue et dilatation pupillaire), éviter de toucher le dispositif après qu'il a été appliqué ; se laver les mains et nettoyer le lieu d'application après chaque pose ou retrait d'un dispositif.
- En cas de décollement spontané, il convient de remettre en place un nouveau dispositif.

Remarque : tout dispositif avant ou après son utilisation doit être soigneusement tenu hors de portée des enfants.

#### **DC CONTRE-INDICATIONS**

##### **Absolues :**

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétropro- statiques.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité à la scopolamine.

##### **Relatives :**

- Alcool (cf Interactions).

#### **DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

##### **Mises en garde :**

Dans certains cas, particulièrement chez les sujets âgés, peuvent survenir des états de confusion et/ou des hallucinations visuelles. Dans cette éventualité, le dispositif doit être immédiatement retiré. Si des symptômes graves persistent, un traitement symptomatique sera instauré.

##### **Précautions d'emploi :**

- Utiliser Scopoderm avec prudence en cas de sténose du pylore et chez les sujets âgés présentant des troubles métaboliques ou une atteinte fonctionnelle hépatique ou rénale.
- N'employer Scopoderm qu'après un examen ophtal- mologique en cas d'antécédents d'élévation de la pression intra-oculaire.

## **DC** INTERACTIONS

### Interactions médicamenteuses :

#### Déconseillées :

- Alcool : risque de majoration de l'effet sédatif des neuroleptiques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques, clonidine et apparentés, hypnotiques, méthadone. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

## **DC** GROSSESSE et ALLAITEMENT

### Grossesse :

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, l'utilisation de la scopolamine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la scopolamine pendant la grossesse.

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments à propriétés anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial...).

En conséquence, il semble raisonnable d'essayer de limiter les doses et les durées de prescription pendant la grossesse.

En cas de traitement prolongé et/ou à doses élevées et/ou proche du terme, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions digestives du nouveau-né.

### Allaitement :

Le produit passe dans le lait à l'état de traces. Toutefois, en raison d'une marge thérapeutique étroite et de la longue demi-vie du produit, l'allaitement doit être déconseillé pendant le traitement.

## **DC** CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

En raison des risques de somnolence et de troubles visuels liés à l'administration de scopolamine, l'utilisation de ce produit est déconseillée chez les conducteurs de véhicules et

les utilisateurs de machines (cf Effets indésirables).

## **DC** EFFETS INDÉSIRABLES

- Glandes salivaires : fréquemment, sécheresse passagère de la bouche.
- OEil : troubles de l'accommodation en raison d'une mydriase (parfois unilatérale, en particulier lorsque des traces de substance active restées sur les doigts parviennent aux yeux). Exceptionnellement la mydriase peut provoquer un glaucome aigu, en particulier en cas d'angle étroit.  
Occasionnellement, irritation des paupières.
- Système nerveux central : occasionnellement, somnolence. Rarement troubles de la mémoire et des capacités de concentration, agitation, vertiges, désorientation, confusion et (ou) hallucinations (plus particulièrement chez le sujet âgé).
- Peau : occasionnellement, réactions cutanées localisées et, très exceptionnellement, exanthèmes généralisés.
- Autres effets atropiniques : hyperviscosité des sécrétions bronchiques, constipation, troubles de la miction (rétention urinaire).
- Effets indésirables après retrait du dispositif : à l'arrêt du traitement après une utilisation pendant quelques jours, de rares cas de vertiges, nausées, vomissements, céphalées et troubles de l'équilibre ont été rapportés.

## **DC** SURDOSAGE

Compte tenu du système d'administration de la libération contrôlée de la scopolamine, le risque de surdosage est très faible. En cas de surdosage (application accidentelle de plusieurs dispositifs), l'apparition d'effets indésirables parasympatholytiques nécessite le retrait immédiat des dispositifs et la mise en route d'un traitement symptomatique.

## **PP** PHARMACODYNAMIE

Anticholinergique (A : appareil digestif et métabolisme ; R : appareil respiratoire).

## **PP** PHARMACOCINÉTIQUE

Le dispositif transdermique permet le passage contrôlé de la substance active à travers la peau dans la circulation générale.

Ce dispositif délivre in vivo 1 mg environ de scopolamine en 72 heures.

Si la vitesse de délivrance est constante de la 24<sup>e</sup> à la 72<sup>e</sup> heure (cinétique d'ordre 0) avec un taux plasmatique en plateau allant de 0,17 à 0,33 nmol/l (coefficients de variation inter et intrasujets de 30 et 25 % environ), elle est en revanche nettement plus élevée pendant les 24 premières heures en raison d'une dose de charge de scopolamine dans la couche adhésive. La vitesse d'excrétion urinaire entre la 24<sup>e</sup> et 72<sup>e</sup> heure est voisine de celle de la perfusion IV. La quantité de substance active se trouvant dans l'organisme diminue lentement, à environ 1/3 de la valeur précédente, au cours des 24 heures qui suivent le retrait du dispositif, car la scopolamine encore présente dans la peau diffuse dans la circulation sanguine.

**PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE I

AMM 328 494.3 (1985 rév 20. 03. 00).

Mis sur le marché en 1986.

Non remb séc soc : prix libre.

Collect pour l'indication en soins palliatifs.

# \* SIBÉLIUM®

## flunarizine

### FORMES et PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable à 10 mg (blanc) : Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées.

### COMPOSITION

	<i>p cp</i>
Flunarizine (DCI)	10 mg
(sous forme de dichlorhydrate : 11,78 mg/cp)	

*Excipients* : lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose 2910 15 mPas, polysorbate 20, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

### DC INDICATIONS

Traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées.

### DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Posologie :

##### *Adulte de moins de 65 ans :*

5 mg (½ comprimé) par jour le soir, pendant 4 à 8 semaines.

En l'absence de réponse au bout de 8 semaines, le patient sera considéré comme non répondeur et le traitement sera arrêté.

En cas de réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose à 10 mg (1 comprimé) par jour pourra être envisagée en fonction de la tolérance.

Ne pas dépasser une durée de traitement de plus de 6 mois.

Coût du traitement journalier : 0,16 à 0,31 euro(s).

##### *Adulte de plus de 65 ans :*

5 mg (½ comprimé) par jour, le soir, pendant 4 à 8 semaines.

En l'absence de réponse au bout de 8 semaines, le patient sera considéré comme non répondeur et le traitement sera arrêté.

Ne pas dépasser une durée de traitement de plus de 6 mois.

Coût du traitement journalier : 0,16 euro(s).

##### *Enfant de plus de 10 ans (à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante) :*

5 mg/jour (½ comprimé), le soir. La durée de traitement ne devra pas dépasser 2 mois.

Coût du traitement journalier : 0,16 euro(s).

#### Mode d'administration :

En raison des risques de somnolence et de sédation, il est préférable de prendre le médicament

le soir au coucher.

## **DC** CONTRE-INDICATIONS

- Maladie de Parkinson.
- Antécédents de symptômes extrapyramidaux.
- Antécédents de syndrome dépressif.

## **DC** MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- La flunarizine pouvant induire des symptômes extrapyramidaux et révéler un syndrome parkinsonien, elle devra être utilisée avec précaution chez le sujet âgé.
- Possibilité d'une prise de poids lors d'un traitement par la flunarizine.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

## **DC** INTERACTIONS

### Interactions médicamenteuses :

#### Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### A prendre en compte :

- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.
- Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines ; carbamates, captodiamine, étifoxine ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihypertenseurs centraux, baclofène ; thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Estroprogestatifs contraceptifs : risque de galactorrhée : augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.

## **DC GROSSESSE et ALLAITEMENT**

### **Grossesse :**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la flunarizine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la flunarizine pendant la grossesse.

### **Allaitement :**

Des études chez le chien ont montré que la flunarizine est excrétée dans le lait maternel. En l'absence de données dans l'espèce humaine, l'allaitement est déconseillé chez les patientes traitées par la flunarizine.

## **DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES**

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

## **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

- Sédation, somnolence.
- Prise de poids et/ou augmentation de l'appétit.
- Plus rarement ont été rapportés : asthénie, troubles gastro-intestinaux, céphalées, insomnies.
- Des cas de syndrome extrapyramidal ont été rapportés. Le délai d'apparition peut être long (environ 1 an). Ils sont majoritairement non graves mais peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement (délai de régression moyen : 3 mois). L'amélioration peut être incomplète et la mise en route d'un traitement antiparkinsonien, nécessaire. Dans certains cas, les symptômes peuvent persister malgré le traitement.
- Des cas de syndrome dépressif ont été rapportés. Ils apparaissent entre 5 à 8 mois après la mise en route du traitement. En général non graves mais, dans certains cas, la prescription d'antidépresseurs et/ou une hospitalisation peuvent s'avérer nécessaires.

## **DC SURDOSAGE**

Quelques cas de surdosage aigu ont été rapportés (doses > 600 mg).

Les principaux symptômes observés sont : sédation, agitation, tachycardie.

Le traitement consiste en : administration de charbon, lavage gastrique, traitement symptomatique.

Il n'y a pas d'antidote spécifique.

## **PP PHARMACODYNAMIE**

Autres antimigraineux (code ATC : N02CX ; N : système nerveux central).

Son utilisation dans le traitement de fond de la migraine reposerait en outre sur les propriétés suivantes :

- Elle s'oppose de façon sélective à l'entrée des ions calciques dans la cellule, ce qui se traduit par :
  - sur le plan cellulaire, une protection vis-à-vis de la surcharge calcique et de ses conséquences nocives ;
  - au niveau des fibres musculaires lisses des parois artérielles, une inhibition du spasme vasculaire engendré par les amines vasopressives libérées par l'endothélium et les plaquettes. Cet effet est particulièrement sensible dans les territoires artériels carotidiens internes et vertébrobasilaires ;
  - sur le plan rhéologique, une meilleure déformabilité des globules rouges entraînant une amélioration de la microcirculation.
- Elle possède une action antihistaminique H<sub>1</sub>.

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE**

- La flunarizine, administrée par voie orale, possède un taux de résorption d'environ 85 % ; la prise d'un comprimé (10 mg) conduit à un taux plasmatique maximal moyen de 81 nanogrammes/ml  $\pm$  16 dans un temps compris entre 2 et 4 heures.
- Cette molécule très lipophile se lie à 99 % avec les protéines du sang et sa fraction libre dans le sang n'est que de 0,8 %.
- La flunarizine subit un métabolisme hépatique selon deux voies principales mises en évidence chez l'animal : la N-déalkylation oxydative et l'hydroxylation aromatique en position para, les métabolites formés étant éliminés préférentiellement par voie biliaire (environ 70 % en 8 jours).
- La distribution tissulaire de la flunarizine est importante dans un compartiment périphérique profond de grand volume (78 l/kg).
- La demi-vie d'élimination est longue (environ 18 jours).
- Ces paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés lors de traitements chroniques (10 mg/j pendant 8 semaines), ce qui explique la stabilité, au long cours, des taux plasmatiques de la flunarizine.

## **DP CONDITIONS DE CONSERVATION**

A conserver à l'abri de la lumière.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE I

AMM 328 294.4 (1985 rév 05. 03. 2004).

Remb Séc soc à 35 %. Collect.

# TABLE DES MATIERES

1/ INTRODUCTION .....	1
2/ Anatomophysiologie de l'appareil vestibulaire : .....	3
2,1/ Structure du labyrinthe vestibulaire : .....	3
2,2/ Situation du labyrinthe vestibulaire : .....	4
2,3/ Fonction des capteurs sensoriels : .....	4
2,4/ Les cellules ciliées sensorielles : .....	6
2,5/ Cas du canal semi-circulaire : .....	7
2,6/ Les canaux semi-circulaires fonctionnent par paire : .....	7
2,7/ Fonctionnement du système otolithique : .....	7
2,8/ Transmission nerveuse par le nerf vestibulaire : .....	8
2,9/ Première intégration au niveau du noyau vestibulaire : .....	9
3/ Neurochimie des voies vestibulaires : .....	10
3,1/ Au niveau labyrinthique : .....	11
3,2/ Au niveau du noyau vestibulaire : .....	11
3,3/ Au niveau du tronc cérébral : .....	12
4/ Pathologie vestibulaire : .....	13
4,1/ Symptôme vertige : .....	13
4,1,1/ Vertiges vrais : .....	13
4,1,2/ Les pseudo-vertiges : leur formulation est variée : .....	13
4,1,3/ Notion de conflit sensoriel : .....	14
4,2/ Syndrome vestibulaire : .....	14
4,2,1/ Signes cardinaux : .....	14
4,2,2/ Types de syndromes vestibulaires : .....	16
4,2,3/ Evolution du syndrome vestibulaire : la compensation centrale .....	17
4,3/ Causes du vertige : .....	18
4,3,1/ Hydrops labyrinthique de la maladie de Ménière : .....	18
4,3,2/ La canalolithiase du vertige positionnel paroxystique bénin : .....	18
4,3,3/ Perte soudaine unilatérale de la fonction vestibulaire : .....	19
4,4/ Objectifs du traitement : .....	21
4,4,1/ L'angoisse : .....	21
4,4,2/ Les nausées et les vomissements : .....	21
4,4,3/ La réduction du conflit sensoriel : .....	21
4,4,4/ Le traitement étiopathogénique .....	22
5/ Traitement médicamenteux du vertige : .....	23
5,1/ bases neuropharmacologiques : .....	23
5,1,1/ Traitement vestibuloplégique : .....	23
5,1,2/ Traitement vestibulo-ergique : .....	23
5,2/ Médicaments proposés dans le traitement des vertiges : .....	24
5,2,1/ Parasympatholytiques [BICKERMAN 1978, CRONIN 1982, JOHNSON 1984, STEER 1984] : .....	24
5,2,2/ Antihistaminiques [BICKERMAN 1978] : .....	25
5,2,3/ Antidopaminergiques : .....	25
5,2,4/ Histaminergiques : .....	25
5,2,5/ Sympathomimétiques (SAUVAGE 1986) : .....	26
5,2,6/ Inhibiteurs calciques : .....	26
5,2,7/ Acétyl-d.l.leucine : .....	26
5,2,8/ Tétrahydrocannabinol : .....	27
5,2,9/ Benzodiazépines : .....	27
5,2,10/ Corticoïdes : .....	27

5,2,11/ Association commercialisée en France: .....	27
6/ Résultats : .....	27
<b>6,1/ Modes d'évaluation des résultats : .....</b>	<b>28</b>
6,1,1/ Directive française de 1984 [DPHM 1984] : .....	29
6,1,2/ Autoquestionnaires : .....	29
6,1,3/ Echelle de l'AAO-HNS [Monsell 1995] : .....	30
6,1,4/ L'échelle EEV [Mègnigbêto 2001° : .....	30
<b>6,2/ Traitement de la crise : .....</b>	<b>31</b>
<b>6,3/ Résultats dans les syndromes destructifs brutaux unilatéraux : .....</b>	<b>33</b>
<b>6,4/ Résultats dans le traitement de la maladie de Menière : .....</b>	<b>35</b>
7 / Discussion : .....	37
8/ CONCLUSION : .....	42

## LES FIGURES

- Figure 1 : Structure de l'oreille interne. CL = canal latéral ou horizontal. CP = canal postérieur. VS = nerf vestibulaire supérieur. VI = nerf vestibulaire inférieur. VII = nerf facial.....3
- Figure 2 : Fonctionnement d'un canal semi-circulaire. 1 = cils des cellules ciliées profondément dans la cupule. 2 = cupule fermant hermétiquement le canal semi-circulaire. 3 = épithélium du canal semi-circulaire. 4 = crête ampullaire supportant la cupule. 5 = cellules neurosensorielles dont les cils sont enchâssés dans la cupule. 6 = pression inertielle de l'endolymphe déclenché par une rotation de la tête dans le plan du canal et déformant la cupule et les cils sensoriels.....5
- Figure 3 : Cellule sensorielle vestibulaire. KC = kinocil. NE1 = fibre nerveuse afférente. NE2 = fibre nerveuse efférente. H = cellule ciliée. Ct = plaque cuticulaire. NU = noyau.....6
- Figure 4 : Connexions des capteurs sensoriels vestibulaires avec les noyaux oculomoteurs et la corne antérieure de la moelle.....8
- Figure 5 : Neurochimie des voies vestibulaires. Abréviations : neurone ves. sec. : neurone vestibulaire secondaire ; neurones ves. primaires : neurones vestibulaires primaires ; RVN : réflexe vestibulo-nucal ; RVS : réflexe vestibulo-spinal ; RVO HOR : réflexe vestibulo-oculaire horizontal ; RVO VER : réflexe vestibulo-oculaire vertical, HIST : histamine, GLY : glycine, SOMATO : somatostatine, Ach : acétylcholine, GLU : glutamate. Les voies excitatrices sont représentées en blanc et les voies inhibitrices en noir (d'après de Waele 1995).....10
- Figure 6 : corrélations entre les symptômes cardinaux du syndromes vestibulaire et l'anatomphysiologie du système vestibulaire.....15
- Figure 7 : Principes du traitement vestibuloplégique et de la compensation centrale. A = état normal, les tonus vestibulaires des deux côtés sont équilibrés. B = lésion vestibulaire gauche, le tonus du côté gauche baisse et la prépondérance du tonus vestibulaire droit provoque le vertige. C = traitement vestibuloplégique : le tonus du côté sain est abaissé et l'équilibre est rétabli par un nivellement par le bas. D = Les centres rétablissent l'équilibre en restaurant un tonus normal au niveau du noyau vestibulaire (d'après Sauvage et coll1989).....22

## LES TABLEAUX

Tableau 1 : Séquelles à 3 et 5 ans des névrites vestibulaires.....	34
Tableau 2 : Résultats de la bétahistine sur les crises de la maladie de Menière.....	36
Tableau 3 : liste des médicaments vendus en France avec l'indication vertige (d'après AMA drugs evaluation).....	40

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Babin RW, Balkany TJ, Fee WE. Transdermal scopolamine in the treatment of vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984 ;93 :25-7.
2. Bernstein P, McCabe BF, Ryu JH. The effect of diazepam on vestibular compensation. *Laryngoscope* 1974; 84 : 267-272.
3. Bickerman HA. Drugs for disturbances in equilibrium. in : Modell W ed. *Drugs of choice 1978-1979*. Mosby company, Saint Louis, 1978 : 502-511.
4. Bretlau P, Thomsen J, Tos M, Johnsen Nj. Placebo effect in surgery for Meniere's disease. in : *Adv. Oto-Rhino-Laryng.*, vol. 28, Karger, Basel 1982:139-146.
5. Chouza C, Scaramelli A, Caamano JI, De Medina D, Aljanati R, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1984, I : 1303-1304.
6. Cohen HS, Kimball KT. Development of the Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale. *Arch Otolaryngol* 2000;126:881-887.
7. Cronin CM, Sallan S.E, Wolfe L. transdermal scopolamine in motion sickness. *Pharmacotherapy* 1982, 2-1 : 29-31.
8. De Waele C, Vibert N. Neurochimie des noyaux vestibulaires méthodes d'étude, résultats, applications cliniques. In : Berthoz PP, Vidal PP, eds. *Noyaux vestibulaires et vertiges*, 1993 : 8-31.
9. De Waele C, Mülhethaler M, Vidal PP. Neurochemistry of the central vestibular pathway. *Brain Res Rev* 1995 ; 20 : 24-46.
10. DPHM. Médicaments antivertigineux. Circulaire du 6 juillet 1984 du Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale; Direction de la Pharmacie et du Médicament.
11. Fee WE, Vierra V. The effect of transdermal therapeutic systems scopolamine in controlling acute vertigo. *Oto laryng Head Neck Surg.* 1979, 87 : 240.
12. Felten DI, Sladek JR. Monoamine distribution in primate brain. Monoaminergic nuclei : anatomy pathways and local organisation. *Br Res Bull* 1983, 10 : 171-284.
13. Fischer AJEM, Van Elferen LWM. Betahistine in the treatment of paroxysmal attacks of vertigo ; a double blind trial. *J Drug Ther Res* 1985 ;10,9:1-9.
14. Fraysse B, Bebear JP, Dubreuil C, Bergès C, Dauman R. Dichlorhydrate de bétahistine versus flunarizine. *Acta Oto-Laryngologica* 1991 ;Suppl 490 :1-10
15. Guidetti G, Bergamini G. Les neuromédiateurs du système vestibulaire. XVIIIe Symposium ENG Paris, 1984, Toupet M.ed., IPSEN Publish.
16. Häusler R. Vibert D. Maladie de Menière. Aspects thérapeutiques. In *Vertiges 97 édité par le GEV. Masson Paris 1998 : 77-102*
17. Honrubia V, Bell TS, Harris Mr, Baloh RW, Fisher LM. Quantitative evaluation of dizziness characteristics and impact on quality of life. *Am j otol.* 1996; 17 : 595 – 602.
18. Jacobson GP, Newman CW. The Development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116 : 424 –7.
19. Johnson P, Hansen D, Matarazzo D, Petterson D, Swisher L, Trappolini A. Transdermal scop patches for prevention of motion sickness. *New Engl. J. Med* 1984, 311, 4 : 469
20. La Revue Prescrire 1986, 6, 60 : 5-7
21. Lacour M, Sterkers O. Histamine and Betahistine in the Treatment of Vertigo. *CNS Drug* 2001;15(11): 854-870
22. Laporte Jr, Capella D. Useless drugs are not placebos: lessons from flunarizine and cinnarizine. *Lancet* 1986, II : 853-854
23. Legent F, Calais C, Cellier D. Vertige paroxystiques itératifs et Serc. *Concours médical* 1988;5:560-564

24. Matsuoka I, Ito J, Takahashi H, Sasa M, Takaori S. Experimental vestibular pharmacology minireview with special reference to neuroactive substances and antivertigo drugs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985 ; Suppl. 419 : 62-70.
25. Mègnigbêto CA, Sauvage JP, Launois R Validation clinique d'une échelle du vertige : EEV (European Evaluation of Vertigo) *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2001;122,2:95-102
26. Meyboom RH, Ferrari MD, Dieleman BP. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986, II: 1303-1304
27. Monsell EM. New and revised reporting guidelines from the Committee on Hearing and Equilibrium. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113 : 176 – 8.
28. Oosterveld WJ. Flunarizine in vertigo. A double-blind placebo controlled cross-over evaluation of a constant dose schedule, *ORL* 1982;44:72-80.
29. Oosterveld WJ, Blijleven W, Van Elferen LWM. Betahistine versus placebo in paroxysmal vertigo ; a double blind trial. *Journal for Drugtherapy and Research* 1989 ;14,4 :122-6
30. Peppard. Effect of drug therapy on compensation from vestibular injury. *Laryngoscope* 1986 ; 96 : 878-898.
31. Petermann W, Mulch G. Zur Langzeittherapie des Morbus Menière. Betahistindihydrochlorid und Hydrochlorothiazid im Wirkungsvergleich. *Fortschr Med* 1982 ;100 :431-5
32. Philipson *AJ Clin Pharmacol Ther* 1962, 3, 2: 184-190.
33. Pyykko I, Magnusson M, Schalen L, Enborn H. Pharmacological treatment of vertigo. *Acta Otolaryngol (Stockh)*1988 ;455 :77-81.
34. Rascol O, Timothy C, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc JL. Antivertigo Medication and Drug induced Vertigo A Pharmacological Review. *Drugs* 50 1995 ;5 :777-791
35. Sauer RC, Kaemmerle AW, Arenberg IK. The prognostic value of the glycerol test. *Otolaryngol Clin North Am* 1980 ;13 :693-701 .
36. Sauvage JP, Vergnolles Ph. Traitement des vertiges : peu de repos, des stimulants. *Pratique Médicale Quotidienne* 1986, 403 : 2.
37. Sauvage JP, Bessède JP, Orsel S, Morin. Nouvelles perspectives dans le traitement des vertiges *Rev Prat (Paris)* 1989: 39 (4) : 279-83.
38. Sauvage JP, Enaux M. Evolution à long terme des névrites vestibulaires. In *Vertige 93 édité par le GEV. Arnette Paris 1994 : 47-57.*
39. Sauvage JP, Puyraud S, David N. Traitement de la maladie de Menière : revue. In *Vertige 2001 édité par le GEV. Masson Paris 2002 : 71-90.*
40. Sauvage JP. Evaluation clinique du vertige. In *Vertige 2003 édité par le GEV Paris Masson 2003 : 25-44.*
41. Silverstein H. Self-treatment of inner ear disease using otic medication delivered by the Silverstein Microwick. *Meniere's disease 1999-Update edited by O. Sterkers, E. Ferrary, R. Dauman, J.P. Sauvage and P. Tran Ba Huy* Kugler publication The Hague, The Netherlands 2000:627-636.
42. Steer R.C. Transderm scoppatches for prevention of motion sickness. *New Engl. J. Med*1984, 311, 7 : 468-469
43. Thomsen J, Vesterhauge S. A critical evaluation of the glycerol test in Meniere's disease. *Adv. Oto-Rhino-Laryng* 25, Karger, Basel 1979 :49-51.
44. Tomoda K, Suzuka Y, Iwai H. Menière's disease and autoimmunity : clinical study and survey. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993 ;500 :31-4.
45. Torok N. Old and new in Meniere's disease. *Laryngoscope* 1977, 87 1870-1877.
46. Van Deelen GW, Huizing EH. Use of a diuretic (Dyazide) in the treatment of Menière 's disease. A double-blind cross over placebo-controlled study. *J Otorhinolaryngol Relat Spe* 1986; 48:287-92.

47. Yabe T, de Waele C, Serafin M, Vibert N, Arrang JM, Mülhethaler M, Vidal PP. Medial vestibular nucleus in the guinea pig : histaminergic receptors. II. An *in vivo* study. *Exp Brain Res* 1993;93:249-58.
48. Yardley L, Masson E, Verschuur C, Haacke N, Luxon L. Symptoms, anxiety and handicap in dizzy patients : development of the vertigo symptom scale. *J Psychosom Res.* 1992; 36 : 731 – 741.
49. Yardley L, Putman J. Quantitative analysis contributing to handicap and distress in vertiginous patients : a questionnaire study. *Clin Otolaryngol* 1992; 17 : 231 – 6.
50. Zee DS. Perspectives on the pharmacotherapy of vertigo. *Arch Otolaryngol* 1985 ; 111 : 609-12.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 372

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME :

Le vertige est une illusion de mouvement spécifique de l'appareil vestibulaire. Le traitement du vertige repose sur le rééquilibrage des deux appareils vestibulaires, généralement en abaissant le tonus vestibulaire du côté sain.

Les anticholinergiques, les antihistaminiques ainsi que les neuroleptiques ont un puissant pouvoir vestibuloplégique.

D'autres médicaments, comme les histaminergiques, ont une action sur la neurotransmission.

Enfin certains médicaments sont utilisés sans qu'on en connaisse le mode d'action exact (c'est le cas par exemple du tangamil®).

La thérapeutique doit également tenir compte de la compensation vestibulaire qu'elle doit stimuler et non entraver (les traitements vestibuloplégiques doivent être arrêtés le plus rapidement possible pour laisser apparaître différents modes de stimulation comme la rééducation vestibulaire).

Néanmoins le traitement des vertiges reste un traitement difficile à mettre en application de par le manque de preuves et d'essais cliniques validés.

## MOTS-CLES :

- Vertiges
- Antivertigineux
- Compensation vestibulaire
- Antihistaminiques
- Histaminergiques

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE  
2 rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES CEDEX