

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 10 septembre 2015 à Poitiers  
par **Mme Carole Manach**

Efficacité clinique de l'Acétylleucine, Meclozine et Betahistine dans le traitement des vertiges :  
une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés versus placebo.

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : - Professeur José GOMES DA CUNHA

**Membres** : - Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT

- Professeur Xavier DUFOUR

- Docteur Rémy BOUSSAGEON (Maitre de conférences associé)

- Docteur Christophe BONNET

**Directeur de thèse** : Docteur Rémy BOUSSAGEON (Maitre de conférences associé)

*Le Doyen,*

Année universitaire 2014 - 2015

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation  
**(en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)**
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

### **Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

### **Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

### **Professeurs associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
VALETTE Thierry

### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BIRAULT François  
BOUSSAGEON Rémy  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

### **Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère  
SASU Elena, enseignant contractuel

### **Professeurs émérites**

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARQC Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

À mon président de jury,

À Monsieur le Pr Gomes Da Cunha, merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

À mon directeur de thèse,

Au Docteur Rémy Boussageon, merci pour ton aide, tes conseils et ta disponibilité malgré la distance géographique. Je te remercie de m'avoir encadrée tout au long de ce travail.

Aux membres du jury,

À Madame le Professeur Pérault Pochat, à Monsieur le Professeur Dufour, au Docteur Christophe Bonnet, vous avez accepté de faire partie de mon jury afin d'évaluer la qualité de mon travail, je vous en suis sincèrement reconnaissante.

À mes maîtres de stage,

À tous pour m'avoir transmis de leur savoir et de leur expérience. Aux Dr Bonnet, Dr Lercerf et Dr François pour m'avoir fait découvrir et aimer la médecine générale ambulatoire. Merci Christophe en tant que tuteur de m'avoir accompagné et soutenu tout au long de mon internat.

À ma famille,

À mes parents qui ont cru en moi et m'ont aidé à construire mon avenir, à Estelle, Jean-Jacques, Dany et Louise pour leur soutien indéfectible.

À Pierre, que j'aime plus que tout, merci de m'avoir accompagnée tout au long de mes études, d'avoir partagé les bons comme les mauvais moments. Je suis heureuse et fière de t'avoir à mes côtés pour construire ensemble notre vie.

À ma Jeanne, mon petit trésor, mon rayon de soleil.

À mes grands-parents qui me manquent tant et à qui je n'ai cessé de penser pendant toutes ces années. Vous étiez là vous aussi, dans mon cœur.

À mes amis de parcours,

À Hélène, Camille, Laurence, Amélie. Que de bons souvenirs ! À mes très chères Laure, Laurane et Émeline. Cet internat n'aurait jamais été le même sans vous. Continuez à me faire rire, restez comme vous êtes et soyez des médecins heureux !

À Chloé mon amie de toujours, qui tient une place si particulière.

À Céline, pour notre jeune mais sincère amitié, pour notre brillant partenariat à venir.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>II. MATÉRIEL ET MÉTHODES</b>	<b>4</b>
A. Source de données	4
B. Sélection des études	4
C. Evaluation de la qualité méthodologique	5
D. Extraction des données	5
E. Critères de jugement	6
F. Analyse statistique	6
<b>III. RÉSULTATS</b>	<b>7</b>
A. Résultats de la recherche bibliographique	7
B. Analyse des études	10
1. <i>Acétylleucine</i>	10
2. <i>Méclozine</i>	10
3. <i>Bétahistine</i>	11
C. Résultats de la méta-analyse	14
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>15</b>
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>19</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>20</b>

## I. INTRODUCTION

Le vertige est l'un des motifs les plus fréquents de consultation chez le médecin généraliste.

Une enquête réalisée au Royaume-Uni <sup>1</sup> en 1981-1982 auprès de 143 médecins généralistes sur une population de 307 803 personnes, évalue le nombre de consultations annuelles pour vertige vrai à 8,5 pour 1 000 patients. Il n'y a pas de données épidémiologiques comparables en France.

Un vertige est une illusion de mouvement qui se manifeste par une impression de rotation ou de pseudo-ébrioité. Il s'accompagne habituellement de signes neurovégétatifs, sans perte de conscience au cours de la crise.

Les causes sont multiples et sont classées en 2 catégories :

- vertige périphérique
- vertige central.

Parmi les causes les plus fréquentes, on trouve :

- les Vertiges Paroxystiques Positionnels Bénins (VPPB) (25 à 30 % des vertiges), la Maladie de Ménière (5 à 10 % des vertiges), la Névrite vestibulaire, les Labyrinthites, le Neurinome de l'acoustique (10%), qui sont des causes périphériques.
- les Accidents vasculaires cérébraux, et l'Insuffisance vertébro-basilaire qui sont des causes centrales.

En France, 4 molécules pharmaceutiques (Bétahistine, Acétylleucine, Meclozine et Flunarizine) sont principalement proposées comme antivertigineux, notamment par les guides thérapeutiques tels que le Traité de Thérapeutique en Médecine Générale 2013, Guide de Thérapeutique édition 2015, Vidal recos 5ème édition, Le Dorosz.

Il n'existe pas de recommandations officielles (HAS) pour la prise en charge médicamenteuse des vertiges. Ces propositions thérapeutiques reposent donc sur des avis d'experts.

Les différentes Commissions de Transparence ont renouvelé l'AMM de l'Acétylleucine, de la Bétahistine et de la Meclozine (respectivement en 2011, 2012 et 2011) dont le Service Médical Rendu est jugé modéré et dont le taux de remboursement est actuellement de 30%.

La Flunarizine s'est vue quant à elle retirer son AMM en 2003 dans cette indication suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque (survenue de troubles extrapyramidaux, d'épisodes dépressifs et de prises de poids). Elle reste néanmoins proposée et parfois prescrite hors AMM dans le traitement symptomatique des vertiges d'origine vestibulaire (ancienne indication). À noter que son AMM a été maintenue pour le traitement de fond de la migraine en 2ème intention.

La Bétahistine est commercialisée comme traitement symptomatique antivertigineux depuis plus de 35 ans en France alors que, selon une méta-analyse Cochrane, son efficacité n'a pas été clairement établie dans la Maladie de Ménière. Les auteurs de la méta-analyse Cochrane « Betahistine for Ménière's disease or syndrome »<sup>2</sup> révisée en 2011 ont recensé 67 essais cliniques publiés sur la Bétahistine dont seulement 21 versus placebo. Parmi ces 21, seuls 7 essais (221 patients au total) répondent à un minimum de critères de qualité ; mais ils ne permettent pas de conclure à une efficacité spécifique de la Bétahistine dans la Maladie de Ménière.

Selon les données de la CNAMTS pour l'année 2013, la Sécurité Sociale a remboursé

12 412 167 € pour ces médicaments (génériques et spécialités), sur une base de remboursement de 32 892 682 €. Les chiffres sont récapitulés pour chaque antivertigineux dans le tableau 1.

	Nombre de boîtes remboursées en 2013	Base de remboursement en 2013	Montant remboursé en 2013
Acétylleucine	3 445 167	15 124 909 €	5 826 172 €
Bétahistine	2 095 143	16 097 767 €	6 106 293 €
Méclozine	200 075	539 810 €	214 886 €
Flunarizine	122 806	1 130 196 €	264 816 €

Tableau 1. Prescription des antivertigineux en France en 2013.

Étant donné l'absence de recommandations spécifiques concernant le traitement médicamenteux des vertiges et la possible inefficacité de la Bétahistine dans les vertiges de Ménière, nous proposons d'évaluer l'efficacité de ces antivertigineux quelque soit la cause des vertiges.

## II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### A. Source de données

Une revue systématique de la littérature a été menée dans les principales bases de données bibliographiques médicales en accès libres que sont Pubmed, Cochrane Central et la base de données américaine d'enregistrement des essais cliniques Clinical Trials.

La recherche a été effectuée pour les 3 molécules ayant l'AMM dans le traitement des vertiges, sur l'ensemble des articles publiés jusqu'en février 2015.

Les mots clés utilisés pour chacune des trois molécules étaient :

1. « Acetylleucine », « Tanganil », « Acétyl-DL-leucine », « Acetyl-leucine »
2. « Meclozine », « Meclizine », « Agyrax »
3. « Betahistine », « Serc », « Betaserc », « Extovyl ».

Les articles présents dans les méta-analyses ont été explorés.

### B. Sélection des études

Les critères d'inclusion dans la revue systématique ont été les suivants :

- étude interventionnelle randomisée en double insu,
- comparaison des antivertigineux seuls ou associés versus placebo,
- article écrit en Anglais ou en Français
- étude de l'efficacité clinique de la prise en charge des vertiges.

La comparaison versus placebo permet de ne prendre en compte que les effets propres des antivertigineux. Certaines études n'avaient pas comme thérapeutique principale une des trois molécules étudiées. Elles ont néanmoins été sélectionnées, si elles satisfaisaient l'ensemble des critères d'inclusion et si, elles présentaient au moins un bras antivertigineux et un bras placebo en parallèle.

Il n'y a pas eu de restriction quant à la nature des vertiges ni au caractère aigu ou chronique de leur prise en charge. De même les critères d'inclusion ne comprenaient pas de durée minimale de traitement.

La sélection des études a été réalisée en trois étapes :

- d'abord un repérage des articles en entrant les mots clés dans le moteur de recherche des bases de données sus-citées.
- ensuite une présélection par lecture des titres et des abstracts, suivie par un regroupement des doublons,
- et enfin une lecture des articles éligibles restants, permettant d'exclure les dernières études ne répondant pas aux critères d'inclusion.

### C. Evaluation de la qualité méthodologique

Les articles sélectionnés ont été évalués sur leur qualité méthodologique : essais de haute qualité méthodologique, de qualité moyenne ou de mauvaise qualité. Leur classement a été effectué en utilisant un outil d'évaluation standardisé : la grille de lecture Cochrane de détection des biais potentiels <sup>3</sup>.

L'évaluation repose sur l'exploration de plusieurs domaines spécifiques :

- la génération de la séquence de randomisation et l'assignation secrète du traitement qui évitent le « biais de sélection »,
- le double insu au cours du suivi et lors de l'évaluation des résultats qui évitent les « biais de suivi et d'évaluation »,
- l'absence de perdus de vue et l'analyse en intention de traiter qui évitent le « biais d'attrition »,
- les résultats rapportés de façon sélective qui entraînent un « biais de publication »,
- les autres sources de biais.

### D. Extraction des données

Pour chaque essai inclus, nous avons recueilli les informations sur les caractéristiques de l'étude (année, nombre de bras parallèles, nombre de patients dans chaque bras, pathologies incluses), les interventions (posologies et durées), les critères de jugement et les résultats.

Les résultats disponibles ont été extraits, s'ils étaient exploitables. Dans le cas contraire l'étude en question était exclue de la méta-analyse.

Les données numériques des critères de jugement ont été saisies indépendamment par deux lecteurs (CM et RB) sur le logiciel de la collaboration Cochrane (Review Manager 5.3). Il en a été de même pour l'évaluation de la qualité méthodologique de chaque essai. En cas de désaccord pour l'extraction des données ou l'évaluation du risque de biais, un consensus a été recherché.

## E. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue d'un ou plusieurs vertiges durant les périodes d'évaluation des essais.

## F. Analyse statistique

S'agissant d'une variable qualitative (vertige/pas vertige), pour toutes les études, les risques relatifs (RR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés à partir du nombre de patients, ayant présenté un ou plusieurs vertiges dans chaque groupe en utilisant un modèle « effet fixe ».

La méta-analyse a été effectuée par la méthode statistique de Mantel-Haenszel. Elle a été réalisée en intention de traiter et a inclus tous les patients, y compris les sorties d'étude après randomisation afin de minimiser les biais.

La signification statistique a été fixée pour un risque alpha à 0,05 .

Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un logiciel de revue systématique de la littérature (Review Manager, version 5.3).

L'hétérogénéité des résultats des différents événements analysés a été évaluée par un test de chi<sup>2</sup>. En cas d'hétérogénéité significative ( $p < 0,10$  ou  $I^2 > 50\%$ ), l'analyse a été réalisée avec un modèle d'effet aléatoire.

### III. RÉSULTATS

#### A. Résultats de la recherche bibliographique

Pour chaque molécule, le diagramme de flux de la sélection des études est représenté figure 1 (Acétylleucine), figure 2 (Meclozine), et figure 3 (Betahistine).

*Figure 1 : Diagramme de flux de la sélection des études randomisées sur l'Acétylleucine.*

« n » représente le nombre de références à chaque étape de l'analyse.

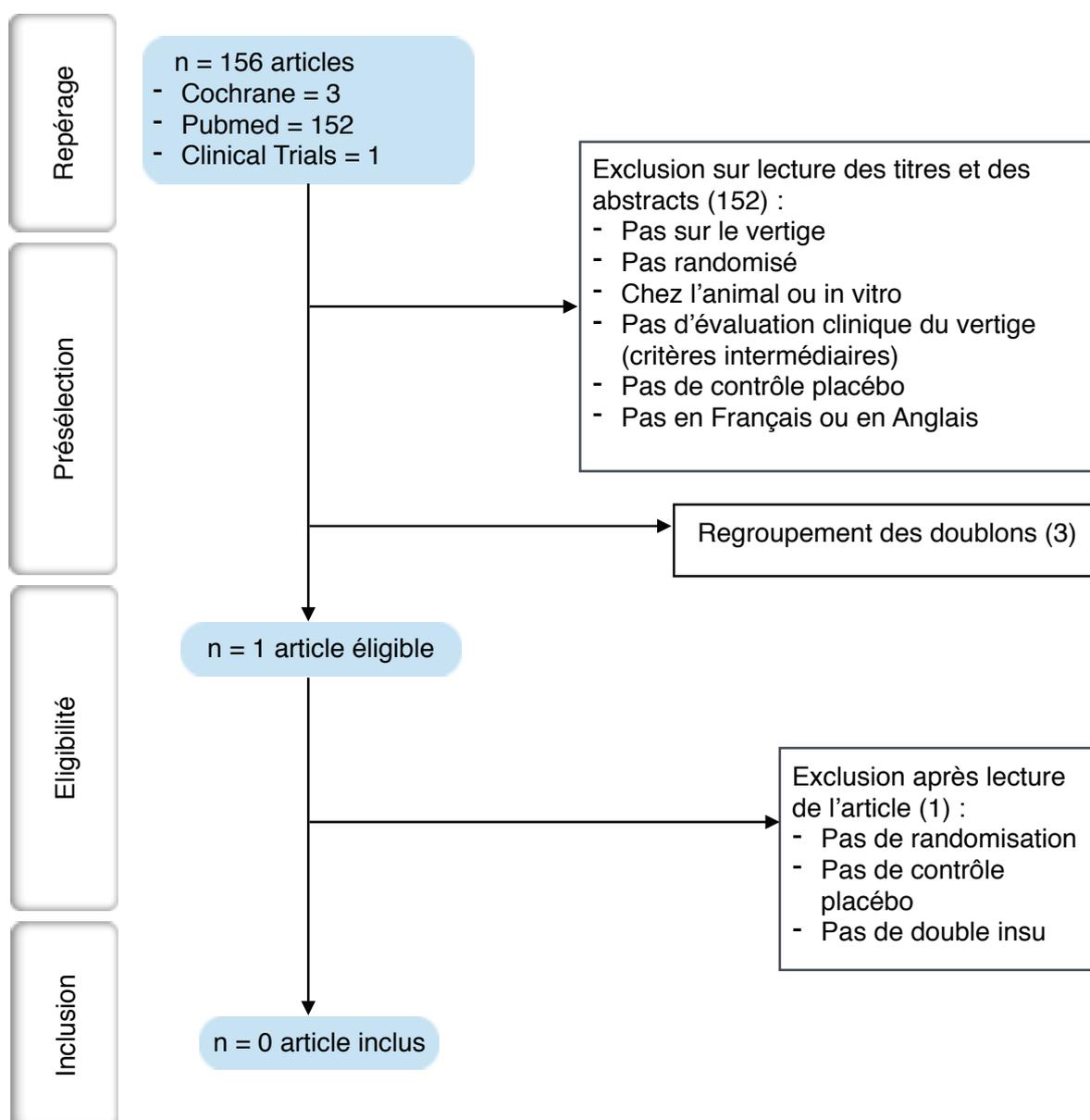


Figure 2 : Diagramme de flux de la sélection des études randomisées sur la Meclozine.

« n » représente le nombre de références à chaque étape de l'analyse.

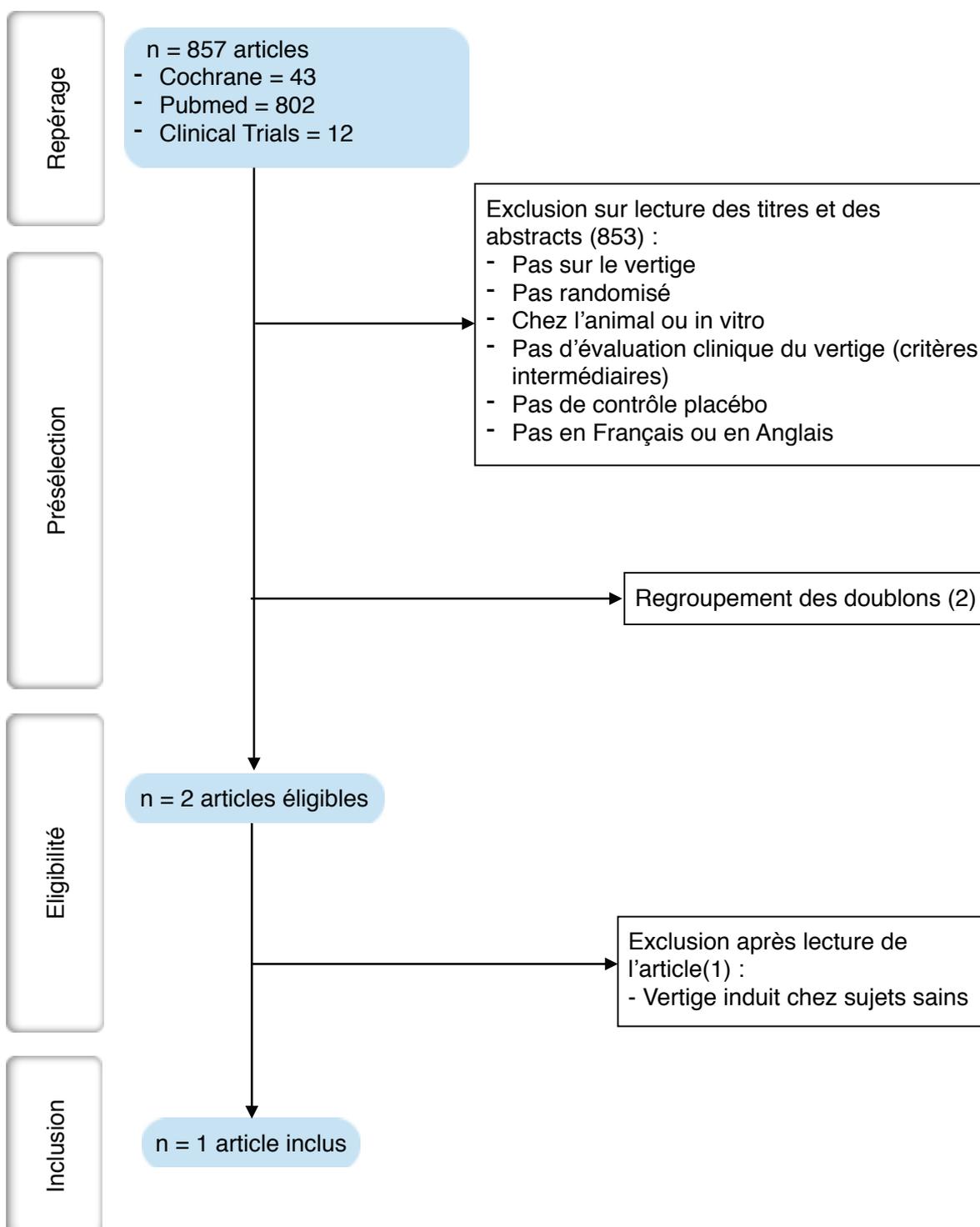
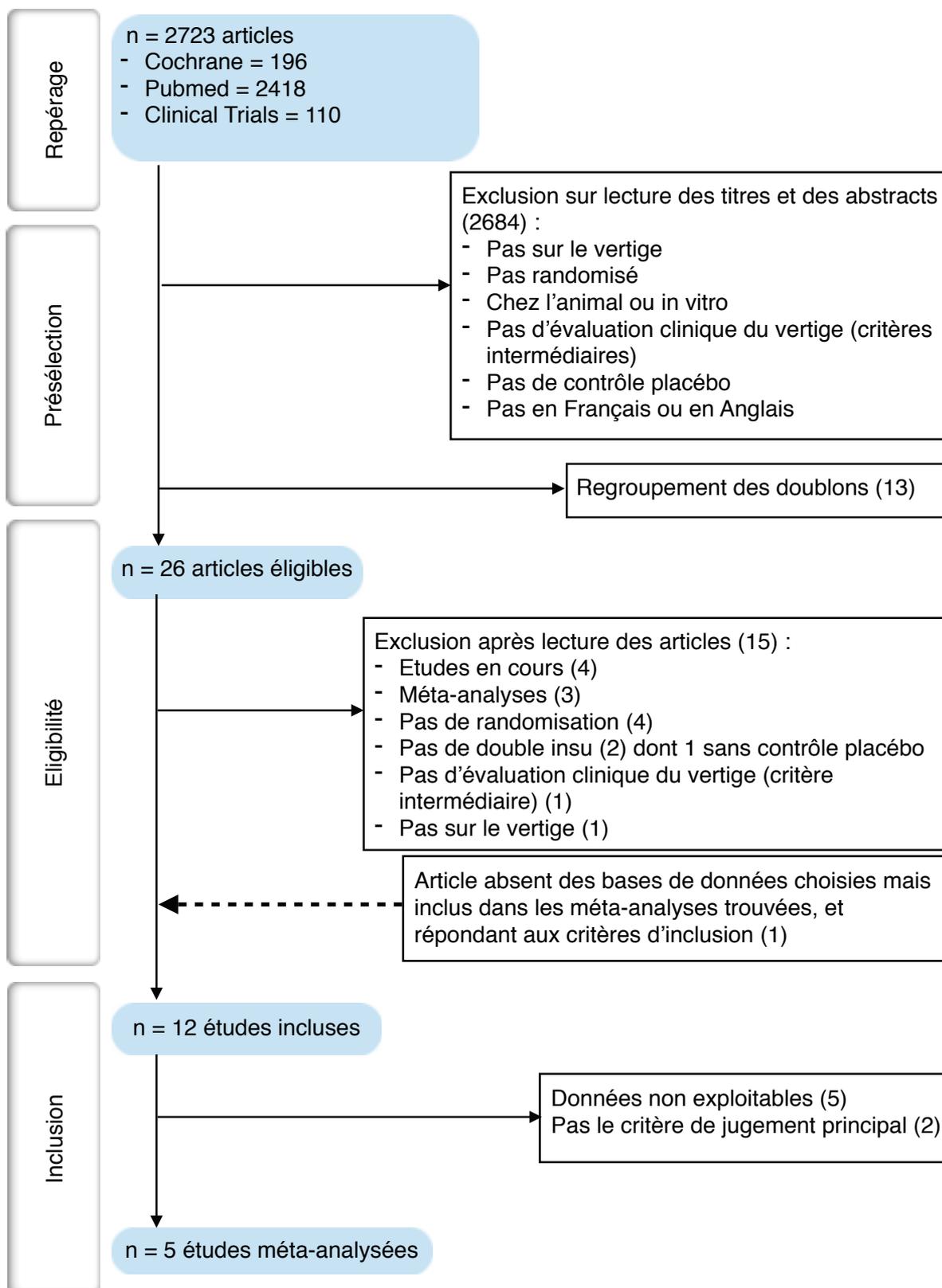


Figure 3 : Diagramme de flux de la sélection des études randomisées sur la Betahistine.

« n » représente le nombre de références à chaque étape de l'analyse.



## B. Analyse des études

### 1. Acétylleucine

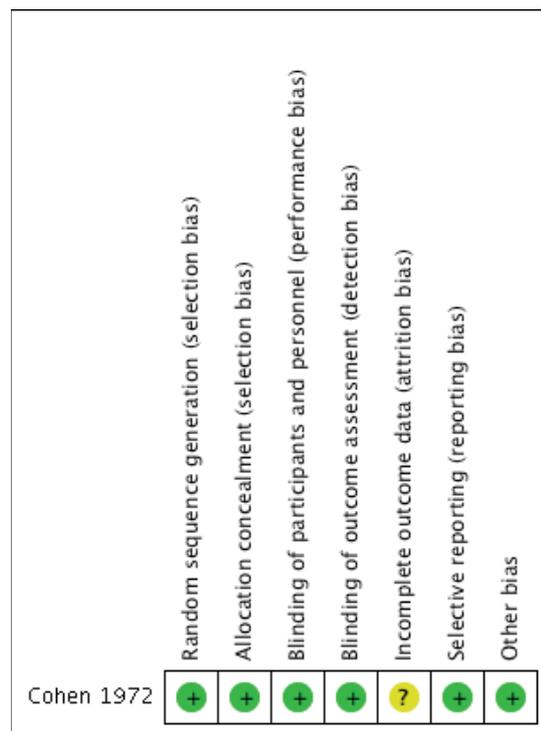
La revue systématique de la littérature n'a trouvé aucun article satisfaisant les critères de qualité requis, concernant l'efficacité thérapeutique de l'Acétylleucine dans les vertiges.

### 2. Méclozine

Un seul article répondant aux critères d'inclusion de cette revue de la littérature a pu être inclu : Cohen B. 1972 <sup>4</sup>

Il s'agit d'une étude en cross-over (Méclozine versus Placébo) menée sur 31 patients présentant des vertiges d'origine vestibulaire (périphérique ou central), positionnels ou continus, et s'étendant sur 2 x 1 semaine. Elle conclue à une efficacité significativement plus élevée pour la Méclozine. (réponse favorable à la Méclozine dans 63% des cas contre 22% avec le Placebo).

La figure 4 décrit l'évaluation du risque de biais de l'étude incluse pour la Méclozine.



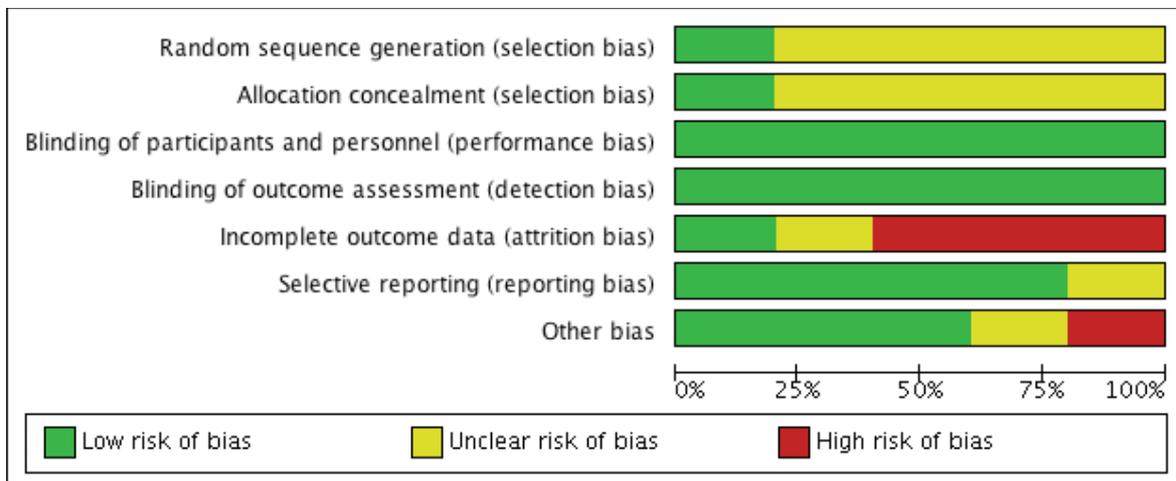
*Figure 4. Risk of bias summary : évaluation de chaque risque de biais pour l'étude incluse (Méclozine)*

### 3. Bétahistine

Douze études présentaient les critères de qualité minimum de sélection dans notre revue systématique de la littérature. Les données n'étaient pas exploitables pour cinq d'entre elles <sup>5,6,7,8,9</sup> et deux études ne rapportaient pas le critère de jugement principal étudié (survenue de vertige) <sup>10,11</sup>.

Cinq études ont donc été incluses dans la méta-analyse et permettent l'analyse des résultats sur une population de 325 patients vertigineux. 247 patients ont été traités par Bétahistine et 246 par Placebo (3 études en cross over).

Les figures 5 et 6 décrivent les évaluations du risque de biais des études incluses dans la méta-analyse. Sur les 5 essais inclus, un seul avait un faible risque de biais (Mukhopadhyay 2013)<sup>16</sup>. Le tableau 2 détaille les principales caractéristiques des 5 études incluses dans la méta-analyse.



*Figure 5. Risk of bias graph : évaluation du risque de biais pour toutes les études incluses (Bétahistine).*

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Burkin A 1967	?	?	+	+	?	+	?
Canty P. 1981	?	?	+	+	-	+	+
Conraux C. 1988	?	?	+	+	-	?	-
Mukhopadhyay S. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Oosterveld W. J. 1989	?	?	+	+	-	+	+

Figure 6. Risk of bias summary : évaluation de chaque risque de biais pour chacune des études incluses (Bétahistine).

Auteur	Année	Pathologies	Durée	Posologie	Bras parallèles	Participants inclus	Betahistine	Placébo
Burkin (12)	1967	Syndrome de Ménière	2 x 2 semaines (cross over)	4 mg x 4/j	2	22	22	22
Canty et al (13)	1981	Vertige périphérique	2 x 8 semaines (cross over)	8 mg x 4/j	2	32	32	32
Conraux et al (14)	1988	Sensations vertigineuses chroniques	4 mois	8 mg x 3 à 6 /j	2	57	29	28
Oosterveld et al (15)	1989	Vertige paroxystique	2 x 5 semaines (cross over)	16 mg x 3/j	2	114	114	114
Mukhopadhyay et al (16)	2013	Vertiges post-opératoires après chirurgie de l'oreille moyenne	27 heures	16 mg (pré-op)	2	100	50	50
						325	247	246

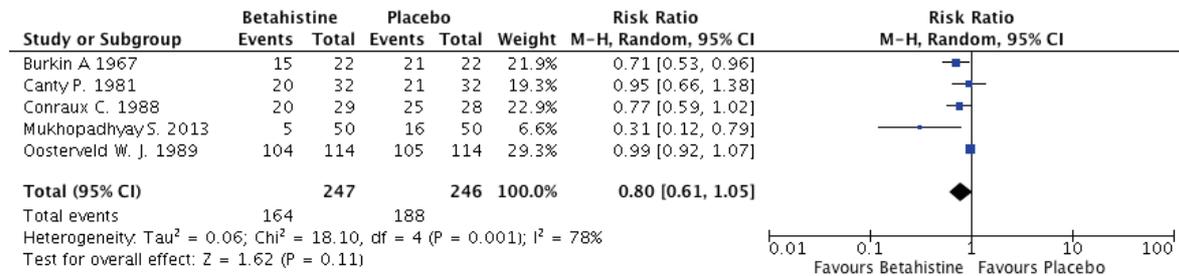
*Tableau 2 : Caractéristiques des études randomisées incluses dans la méta-analyse*

### C. Résultats de la méta-analyse

Le critère de jugement principal était la survenue de vertige (un ou plus) au cours du traitement.

L'analyse des résultats avec le modèle « effet fixe » montre une efficacité de la Bétahistine contre Placebo : RR (risque relatif) est égal à 0,87 (IC 95% 0,79-0,95). Néanmoins le test d'hétérogénéité est très significatif ( $p = 0,001$  et  $I^2 = 78\%$ ) ce qui indique que les études ne sont pas homogènes entre elles.

En utilisant un mode « effet aléatoire » prenant en compte cette forte hétérogénéité le RR est égal à 0,80 (IC 95% 0,61-1,05) et n'est donc pas significatif (figure 7).



*Figure 7 : Forest plot of comparison: Betahistine versus Placebo, outcome : Survenue de Vertige (modèle d'effet aléatoire).*

## IV. DISCUSSION

La revue systématique de la littérature que nous avons effectuée met en évidence la pauvreté de cette littérature concernant l'évaluation des antivertigineux.

Aucune étude de qualité n'a été réalisée sur l'Acétylleucine, pourtant prescrite de façon quasi-systématique en pratique courante lors des crises vertigineuses.

Une seule étude de qualité satisfaisante évalue l'efficacité de la Méclozine versus placebo (Cohen B. 1972)<sup>4</sup>. Même si elle conclue à une supériorité significative de la molécule, elle ne porte que sur 31 patients souffrant de vertiges d'origine vestibulaire et le risque de biais méthodologique reste intermédiaire. Avec des effectifs aussi faibles, ne portant que sur un échantillon de la population cible, avec un risque de biais intermédiaire et en l'absence d'autre étude sur le sujet, il est impossible de conclure à un bénéfice de la Méclozine dans la prise en charge des vertiges. Cette étude n'en reste pas moins un argument en faveur de la « vraisemblable » efficacité de la Méclozine dans le traitement des vertiges et appelle à la réalisation de nouveaux essais thérapeutiques de qualité (Méclozine versus Placébo) sur des effectifs plus importants, afin d'établir l'efficacité de cet antivertigineux.

Concernant le Bétahistine, le nombre d'études de qualité retrouvé est là encore étonnamment faible. Après évaluation, il apparaît que 4 des 5 études incluses dans la méta-analyse s'avèrent être de faible qualité méthodologique. La seule étude ayant un faible risque de biais (Mukhopadhyay 2013)<sup>16</sup> porte sur une population très restreinte de patients en post-opératoire immédiat d'une chirurgie de l'oreille moyenne (27 premières heures). Ses résultats ne sont donc pas généralisables à l'ensemble de la population des patients vertigineux.

En outre, notre méta-analyse met en évidence une hétérogénéité significative des études incluses. Or l'estimation de l'effet traitement commun ne peut se faire que si les études sont assez proches (en termes de population, intervention, critères de jugement et méthodologie de l'étude) pour être combinées et fournir une estimation commune cohérente. L'analyse réalisée avec un modèle d'effet aléatoire afin de prendre en compte ce manque d'homogénéité ne met pas en évidence de supériorité significative de la Bétahistine versus Placébo.

Ainsi, le faible nombre d'études, leur faible qualité méthodologique globale et leur hétérogénéité ne permettent pas de conclure à une efficacité certaine de la Bétahistine dans le traitement des vertiges.

Ces constatations rejoignent celles faites dans la méta-analyse Cochrane étudiant l'efficacité de la Bétahistine dans la maladie de Ménière<sup>2</sup>. Celle-ci montrait l'absence de haut niveau de preuve de l'efficacité de la Bétahistine dans la maladie ou le syndrome de Ménière, tant sur le vertige que sur les autres signes de la maladie. Sur

les 7 études incluses, aucune ne présentait un faible risque de biais méthodologique (niveau A). Une seule étude <sup>10</sup> a été considérée comme étant de niveau de qualité B et ses résultats n'ont en conséquence pas été combinés aux autres (de niveau C) dans la méta-analyse. L'étude en question ne montrait par ailleurs pas de bénéfice pour la Bétahistine par rapport au placebo.

#### Les limites de cette étude :

Une méta-analyse repose sur la qualité des essais réalisés et inclus, et sur l'exhaustivité du recueil des données. Aussi les biais inhérents à cette méthode peuvent limiter notre travail : le biais d'estimation, de publication, de détection et de sélection.

En l'occurrence pour le biais de sélection, le choix de la langue de publication a pu exclure des essais de bonne qualité (plusieurs essais sur la Bétahistine publiés en Japonais ou en Italien).

En l'absence d'abonnement de notre bibliothèque universitaire nous n'avons pas pu exploiter la base de données *Embase* ce qui peut avoir entraîné une perte d'information (biais de détection). Nous avons cependant été le plus exhaustif possible en explorant 3 des plus importantes bases de données en accès libres que sont Cochrane Central, Pubmed et Clinical Trials.

#### Implications pratiques :

Ce travail ne permet pas de conclure à l'efficacité certaine des antivertigineux utilisés (Acétylleucine, Méclozine, ou Bétahistine), même si aux vues des études déjà publiées, on peut néanmoins suspecter une vraisemblable efficacité de la Méclozine et de la Bétahistine. Étant donné la faible qualité méthodologique des études, le niveau de preuve de leur efficacité est faible.

Pourtant pour chacune des ces trois molécules, le Service Médical Rendu est périodiquement réévalué par la Commission de Transparence, qui, tout en précisant que « les données acquises de la science sur les vertiges et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte », renouvelle leur inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication. On est en droit de se demander pourquoi des médicaments aussi anciens, offrant donc un recul non négligeable quant à leur utilisation, sont toujours prescrits sans certitude sur leur efficacité thérapeutique. Pourquoi ne pas mener une recherche indépendante de qualité et de grande ampleur ? Il est tentant de penser que cela serait trop onéreux, d'autant plus qu'il s'agit de pathologies ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Néanmoins, les dépenses engendrées pour ces médicaments (Tableau 1 : 5 826 172 € remboursés en 2013 pour l'Acétylleucine, 6 106 293 € pour la Bétahistine, 214 886 € pour la Méclozine) justifieraient d'investir dans une recherche indépendante, permettant de savoir si cet effort financier réalisé par la société est justifié.

De plus, en tant que médecin, il est déstabilisant de savoir que les recommandations sur le sujet ne s'appuient pas sur un fort niveau de preuve, mais sur des avis d'experts basés sur une vraisemblance d'efficacité thérapeutique.

En attendant, que faire dans sa pratique au quotidien ? En l'absence de véritable alternative, faut-il malgré tout continuer à prescrire ces molécules ? Les prescrire en l'absence d'efficacité clairement prouvée revient-il à les utiliser en tant que placebo impurs ? À la différence du placebo pur qui est une substance inerte, le placebo impur contient un ou plusieurs principes actifs d'efficacité douteuse, mais n'a pas beaucoup d'effets indésirables. Une étude américaine réalisée en 2010 <sup>17</sup> auprès de 412 médecins généralistes montre que 56% d'entre eux déclarent avoir recours au placebo dans leur pratique, majoritairement de type impur (89%). D'une manière générale, il peut être légitime de recourir à un placebo impur dans certaines situations cliniques, notamment dans le cadre d'une pathologie bénigne pour laquelle aucune thérapeutique active n'est démontrée efficace. Il ne faut pas néanmoins que cette attitude renforce le patient dans l'idée que sa pathologie nécessite le recours obligatoire à un médicament. En outre, le recours aux placebo impurs pose des considérations éthiques car, à la différence des placebo purs, ces substances pharmacologiquement actives peuvent entraîner des effets adverses.

Dans le cas des antivertigineux, deux situations sont à distinguer :

- La Bétahistine et la Méclozine, qui sont des médicaments évalués, mais dont l'efficacité n'est pas clairement établie. Les effets indésirables les plus fréquents pour la Bétahistine sont les gastralgies, les nausées, les vomissements, la sécheresse buccale, et la diarrhée. Pour la Méclozine, ce sont la somnolence ou la sédation et la sécheresse buccale <sup>18</sup>. La méta-analyse Cochrane <sup>2</sup> montre par ailleurs que la Bétahistine semble être bien tolérée (survenue d'effets indésirables identique entre les groupes placebo et Bétahistine). Tant que l'efficacité de ces deux molécules ne sera pas prouvée de façon certaine, leur utilisation peut donc revenir à utiliser des placebo impurs.
- L'Acétylleucine, que l'on peut considérer comme un médicament non évalué. Elle ne présente que de très rares effets indésirables à type d'éruption cutanée <sup>18</sup>. Néanmoins en l'absence d'évaluation on ne peut pas considérer cette molécule comme un placebo (pur ou impur). Les trois cas de figure sont possibles (molécule pharmacologiquement efficace, placebo pur, ou placebo impur) et, seules des études de grande envergure et de bonne qualité méthodologique pourront permettre de trancher.

Lesquels choisir ? La balance bénéfice-risque pour chaque patient doit nous guider dans ce choix. Les crises vertigineuses ne mettent certes pas la vie des patients en danger, mais elles peuvent néanmoins avoir un retentissement fonctionnel majeur. Dans l'attente de données fiables sur l'efficacité des antivertigineux, il convient donc d'adapter nos prescriptions au cas par cas, en prenant en compte l'intérêt du patient (balance bénéfice-risque) et l'intérêt collectif.

## **V. CONCLUSION**

Aucun des trois médicaments ayant l'AMM en France pour le traitement des vertiges n'a prouvé son efficacité avec un haut niveau de preuve dans cette indication. Ce travail nous permet de constater que la littérature internationale ne contient, les concernant, que peu, voire pas d'essais thérapeutiques de qualité méthodologique suffisante. Compte tenu de leur prescription fréquente et du coût supporté par la société, une réflexion s'impose aux autorités de santé, quant à la réalisation de recherches plus poussées et indépendantes permettant de conclure sur leur efficacité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hopkins A. Lessons for neurologists from the United Kingdom third national morbidity survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 430-3
2. Adrian James and Martin J Burton. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001873.
3. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928
4. Cohen B and DeJong JM. Meclizine and placebo in treating vertigo of vestibular origin. Relative efficacy in a double-blind study. *Archives of neurology*, 1972, 27(2), 129
5. Elia JC. Double-blind evaluation of a new treatment for Menière's syndrome. *JAMA* 1966;196:187-9.
6. Frew IJ, Menon GN. Betahistine hydrochloride in Menière's disease. *Postgraduate Medical Journal* 1976;52:501-3.
7. Wilmot TJ, Menon GN. Betahistine in Menière's disease. *Journal of Laryngology and Otology* 1976;90:833-40.
8. Otto V , Fischer B , Schwarz M , Baumann W and Preibisch-Effenberger R. Treatment of vertebrobasilar insufficiency--associated vertigo with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate. *International tinnitus journal*, 2008, 14(1), 57
9. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, Fattori B, Malannino N, Maiolino L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2003;260(2):73-7.
10. Schmidt JT, Huizing EH. The clinical drug trial in Menière's disease with emphasis on the effect of betahistine SR. *Acta Otolaryngologica Supplement* 1992;497:1-189.
11. Guneri EA and Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology--head and neck surgery*, 2012, 146(1), 104

12. Burkin A. Betahistine treatment for Meniere's Syndrome. *Clinical medicine*, 1967, 74, 41
13. Canty P, Valentine J. Betahistine in peripheral vertigo: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study of Serc versus placebo. *Laryngol Otol*. 1981 Jul; 95(7):687-92.
14. Conraux C and Cellier D. Chronic vertigo sensations. Multi-centre randomised double-blind comparative study 8mg Serc vs placebo in patients suffering from chronic vertigo. *Impact Medecin*, 1988, 260, 63
15. Oosterveld WJ , Blijleven W and Van ELWM. Betahistine versus placebo in paroxysmal vertigo; a double blind trial. *Tijdschr there geneesm onderz*, 1989, 14(4), 122
16. Mukhopadhyay S , Niyogi M , Ray R , Mukhopadhyay BS , Dutta M and Mukherjee M. Betahistine as an add-on: The magic bullet for postoperative nausea, vomiting and dizziness after middle ear surgery?. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 2013, 29(2), 205
17. Kermen R, Hickner J, Brody H, Hasham I. Family Physicians Believe the Placebo Effect Is Therapeutic But Often Use Real Drugs as Placebos. *Family Medicine*. 2010, 636-642.
18. Dictionnaire Vidal. 91e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2015, 3648 p.

---

MANACH Carole

**EFFICACITÉ CLINIQUE DE L'ACÉTYLLEUCINE, MECLOZINE ET BETAHISTINE DANS  
LE TRAITEMENT DES VERTIGES : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE  
ET MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS VERSUS PLACEBO.**

Thèse de Médecine : Poitiers 2015

---

**Résumé**

**Introduction** : Le vertige est un motif fréquent de consultation chez le médecin généraliste. En France, bien qu'il n'y ait pas de recommandations officielles sur la prise en charge des vertiges, trois molécules ont l'AMM dans cette indication : l'Acétylleucine, la Méclozine et la Bétahistine. L'efficacité de ces antivertigineux est-elle clairement établie dans le traitement des vertiges quel qu'en soit la cause ?

**Méthodes** : Cette revue systématique de la littérature présente les essais cliniques randomisés versus placebo pour chaque molécule antivertigineuse. Les articles proviennent des bases de données Pubmed, Cochrane Central et Clinical Trials. La méta-analyse évalue l'efficacité clinique de la Bétahistine dans la prise en charge des vertiges toutes causes confondues. Le critère de jugement principal est la survenue d'un ou plusieurs vertiges durant les périodes d'évaluation des essais.

**Résultats** : Aucun essai clinique sur l'Acétylleucine n'a pu être inclus dans la revue de la littérature. Un seul a été retenu concernant la Méclozine. Bien que ses résultats soient en faveur de la Méclozine, le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à une efficacité certaine.

Douze essais randomisés étudiant la Bétahistine ont été retenus dans la revue de la littérature, dont cinq ont pu être inclus dans la méta-analyse. Leur analyse montre une faible qualité méthodologique globale, une grande hétérogénéité entre les études ( $p = 0,008$  ;  $I^2 = 71\%$ ) et ne met pas en évidence de supériorité significative de la Bétahistine versus Placébo (RR=0,80 ; IC 95% (0,61-1,05)).

**Conclusion** : Aucun des trois antivertigineux ayant l'AMM dans cette indication n'a fait la preuve de son efficacité. La pauvreté de la littérature et la faible qualité méthodologique des études existantes concernant des thérapeutiques pourtant courantes, doivent conduire à la réalisation de nouveaux essais cliniques pour clarifier cette situation.

---

**Mots-clés**

Acétylleucine, Méclozine, Bétahistine, vertige, antivertigineux, revue de la littérature, méta-analyse, essai clinique randomisé

---

**Jury**

**Président du jury** : Professeur GOMES DA CUNHA José  
**Membres du jury** : Professeur PERAULT-POCHAT Marie-Christine  
Professeur DUFOUR Xavier  
Docteur BOUSSAGEON Rémy  
Docteur BONNET Christophe

---

**Date de soutenance : le 10 septembre 2015**

---



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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 !

