

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSERC®

(Dichlorhydrate de bétahistine)

comprimés à 16 mg et 24 mg

Agent anti-vertigineux

Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :
Le 15 octobre 1996

Date de révision :
Le 1 janvier 2011

N° de contrôle : 143320

® Marque déposée Abbott Healthcare Products B.V. sous licence par les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSERC®

(Dichlorhydrate de bétahistine)

comprimés à 16 mg et 24 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent anti-vertigineux

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La bétahistine est un agoniste des récepteurs H₁ de l'histamine dont l'activité intrinsèque équivaut à celle de l'histamine et dont l'activité agoniste du récepteur H₁ équivaut à 0,07 fois celle de l'histamine. Cette activité agoniste du récepteur H₁ a été confirmée lors d'études *in vivo* dans lesquelles, tout comme l'histamine, la réponse hypotensive produite par la bétahistine a pu être bloquée par les antagonistes du récepteur H₁.^{5,6,7} La bétahistine provoque également la bronchoconstriction et un accroissement de la vasoperméabilité suivant son administration parentérale, confirmant d'autant ses propriétés agonistes du récepteur H₁.^{2,5,7} Contrairement à l'histamine, la bétahistine est virtuellement inactive au niveau du récepteur H₂. À la suite de l'administration de très hautes doses parentérales de bétahistine, seule une augmentation marginale de la sécrétion gastrique a été constatée.⁹ Le composé n'a pas produit de relaxation intra-utérine chez la rate,⁵ et aucune activité agoniste du récepteur H₂ n'a été constatée dans le muscle cardiaque.² Les études sur la faculté de fixation du médicament aux divers récepteurs ont montré que la bétahistine est un puissant antagoniste du récepteur H₃.^{14,15}

Les doses orales de dichlorhydrate de bétahistine sont absorbées rapidement et complètement au niveau des voies gastro-intestinales. Le médicament est métabolisé rapidement en un métabolite principal, l'acide - 2-pyridylacétique et est excrété dans l'urine. Des études utilisant de la bétahistine radiomarquée ont montré que le marqueur radioactif a une demi-vie plasmatique de 3,4 heures et une demi-vie urinaire de 3,5 heures. L'excrétion urinaire du marqueur radioactif était complétée à 90 % dans les 24 heures suivant son administration.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés SERC (dichlorhydrate de bétahistine) sont indiqués pour atténuer les accès de vertiges récurrents liés au syndrome de Ménière.

CONTRE-INDICATIONS

SERC (dichlorhydrate de bétahistine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la bétahistine ou à l'un des autres ingrédients des comprimés.

Plusieurs patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ont présenté une exacerbation de leurs symptômes ulcéreux quand ils ont pris SERC. Bien que des études chez l'humain et les animaux aient montré que les effets secondaires gastro-intestinaux associés au dichlorhydrate de bétahistine ne sont pas reliés à la production d'acide gastrique, SERC est contre-indiqué en présence d'ulcère gastro-duodéal ou d'antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

SERC est également contre-indiqué chez les patients présentant un phéochromocytome.

PRÉCAUTIONS

Générales :

Bien qu'on n'ait pas démontré d'intolérance clinique à SERC (dichlorhydrate de bétahistine) chez les patients souffrant d'asthme bronchique, la prudence s'impose quand on utilise le médicament chez ces patients.

Pédiatrie :

SERC n'est pas recommandé chez les enfants.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

On n'a pas établi l'innocuité de SERC durant la grossesse chez les humains. Les données issues des études animales sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la gestation, le

développement de l'embryon ou du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. La bétahistine ne devrait pas être prise durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement :

On ignore si la bétahistine passe dans le lait maternel chez l'humain. Aucune étude sur l'excrétion de la bétahistine dans le lait maternel chez l'animal n'a été menée. Il faut donc tenir compte de l'importance du médicament pour la mère et soupeser les bienfaits de l'allaitement par rapport aux risques potentiels pour l'enfant.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés à raison de la fréquence citée ci-après chez des patients traités par bétahistine lors d'essais cliniques contrôlés par placebo.

Troubles de l'appareil digestif

Fréquents (entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$) : nausées et dyspepsie.

En plus des effets indésirables signalés pendant les essais cliniques, il faut mentionner quelques réactions indésirables rapportées spontanément dans le cadre du programme de pharmacovigilance post-commercialisation ainsi que dans la presse scientifique. Comme il n'est pas possible d'en estimer la fréquence d'après les données disponibles, celle-ci est donc considérée comme n'étant « pas connue ».

Troubles du système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, telle l'anaphylaxie, ont été signalées.

Troubles du système nerveux

Céphalées.

La somnolence s'est produite durant le traitement par dichlorhydrate de bétahistine, mais aucune

relation causale n'a été établie.

Troubles cardiaques

Des extrasystoles ventriculaires se sont produites durant le traitement par dichlorhydrate de bétahistine, mais aucune relation causale n'a été établie.

Troubles de l'appareil digestif

De légers malaises gastriques (p. ex., vomissements, douleurs gastro-intestinales, gonflement abdominal et ballonnement) ont été observés. Toutefois, il est possible normalement de réduire ces malaises à un minimum, voire les éliminer complètement, par la prise du médicament au moment des repas ou par une diminution de la dose.

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Des réactions d'hypersensibilité cutanée et sous-cutanée ont été signalées, notamment œdème angio-neurotique, urticaire, éruptions cutanées de divers types et prurit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été effectuée. Les données *in vitro* n'ont pas révélé d'inhibition des enzymes du Cytochrome P450.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On a fait état de quelques cas de surdosage (jusqu'à 640 mg), accompagnés de symptômes légers à modérés de nausées, sécheresse de la bouche, dyspepsie, douleur abdominale et somnolence. De plus graves complications (p. ex., convulsions, complications pulmonaires ou cardiaques) peuvent vraisemblablement se produire dans les cas de prise intentionnelle d'une dose excessive supérieure à 640 mg de bétahistine, plus particulièrement quand celle-ci est associée à la prise excessive d'autres médicaments. En cas de surdosage, il faut suivre le protocole usuel de traitement/adopter les mesures de soutien habituelles.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie quotidienne habituelle chez l'adulte est de 24 à 48 mg administrés par voie orale en doses fractionnées.

Doses deux fois par jour :

Comprimés à 24 mg : 1 comprimé deux fois par jour.

Doses trois fois par jour :

Comprimés à 16 mg : ½ à 1 comprimé trois fois par jour.

Comme SERC (dichlorhydrate de bétahistine) peut occasionner des troubles gastro-intestinaux chez certains patients, il est recommandé de prendre ce médicament avec un repas.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : dichlorhydrate de bétahistine

Dénomination chimique : dichlorhydrate de 2-[2'-méthylaminoéthyl]pyridine

Formule développée :

Poids moléculaire : 209,1

Formule moléculaire : $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$

Description :

Le dichlorhydrate de bétahistine est un produit cristallin de couleur blanche ou blanchâtre et très hygroscopique. Très soluble dans l'eau, le produit est franchement soluble dans le méthanol et dans l'éthanol à 96 %, et légèrement soluble dans l'isopropanol. Ses valeurs pK_a sont de 3,5 et de 9,7. Le point de fusion de la substance est d'environ 152 °C.

Composition :


Les comprimés de 16 mg et 24 mg renferment respectivement 16 mg et 24 mg de dichlorhydrate de bétahistine. Les ingrédients non médicinaux comprennent : acide citrique, silice anhydre colloïdale, mannitol, cellulose microcristalline et talc.


Recommandations de conservation :

Conserver les comprimés à la température ambiante constante (15 à 30 °C) et les protéger de l'humidité.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés SERC (dichlorhydrate de bétahistine) sont offerts sous les formes suivantes :

16 mg : Les comprimés qui sont ronds, biconvexes, sécables et de couleur blanche à blanchâtre, dont les bords sont biseautés et dont une face porte l'inscription «» et l'autre face porte « 267 » d'un côté de la rainure et de l'autre. Le diamètre du comprimé est de 8,5 mm. Les comprimés sont présentés individuellement sous emballage-coque en boîtes de 100.

24 mg : Les comprimés qui sont ronds, biconvexes, sécables et de couleur blanche à blanchâtre, dont les bords sont biseautés et dont une face porte l'inscription «» et l'autre face porte « 289 » d'un côté de la rainure et de l'autre. Le diamètre du comprimé est de 10 mm. Les comprimés sont présentés individuellement sous emballage-coque en boîtes de 100.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS :

PrSERC® (dichlorhydrate de bétahistine) en comprimés

Veillez lire attentivement les renseignements suivants.

Ce (livret/dépliant/feuille) contient des renseignements généraux au sujet de SERC. Pour obtenir des renseignements plus spécifiques, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien. Il est important que vous suiviez à la lettre les instructions que vous a données votre médecin concernant la façon et le moment appropriés de prendre SERC.

Qu'est-ce que SERC® et quelle est son utilité?

SERC est la marque de commerce d'un médicament appelé « dichlorhydrate de bétahistine ». SERC est utilisé pour réduire les épisodes récurrents de vertiges associés au syndrome de Ménière.

Que devez-vous vous assurer d'avoir mentionné à votre médecin avant de prendre SERC®?

Vous devriez vous assurer d'avoir mentionné certains points à votre médecin au sujet de votre santé avant de prendre SERC. Cela aidera votre médecin à déterminer si SERC est le meilleur médicament qui puisse vous convenir au moment de votre consultation.

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin :

- si vous souffrez d'un ulcère gastro-duodéal ou avez des antécédents d'ulcère;
- si vous avez une tumeur des glandes surrénales qui produit des quantités excessives d'adrénaline (phéochromocytome);
- si vous souffrez d'asthme bronchique, puisque les personnes asthmatiques doivent utiliser SERC avec prudence;
- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;

- tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments disponibles sans ordonnance médicale, par exemple, les remèdes « naturels » ou à base de « plantes médicinales »;
- si vous êtes enceinte ou projetez de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients présents dans les comprimés SERC (voir « Que contient SERC »).

Comment prendre SERC®?

Il est très important que vous preniez SERC en suivant à la lettre les instructions de votre médecin. Si vous n'êtes pas certain quand vous devriez le prendre ou combien de comprimés vous devriez en prendre chaque jour, consultez votre médecin ou votre pharmacien. SERC n'est pas recommandé chez les enfants.

Il est conseillé de prendre les comprimés SERC avec les repas.

Si vous oubliez de prendre une dose de SERC, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à condition que ce ne soit pas bientôt le moment de prendre votre prochaine dose. Si tel est le cas, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses du médicament en même temps pour compenser une dose omise. Il vous suffit d'en poursuivre la prise selon l'horaire habituel.

Peut-il y avoir des effets secondaires?

Comme tout médicament, SERC peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. La plupart des gens n'éprouvent toutefois que peu ou pas d'effets secondaires avec SERC. Les effets secondaires qui se produisent tendent à être généralement bénins et ne durent pas longtemps. Les rares effets secondaires signalés ont été des réactions cutanées allergiques (telles qu'éruptions cutanées de divers types, urticaire et démangeaisons), ainsi que des maux d'estomac, nausées, vomissements, ballonnement, indigestion, somnolence et maux de tête. Si l'un de ces effets devenait gênant, consultez votre médecin. Dans la rare éventualité que vous éprouviez une grave réaction allergique (qui pourrait comprendre, mais sans s'y limiter, la

difficulté à respirer ou à avaler, ou un gonflement au niveau du visage ou de la peau), consultez immédiatement votre médecin. Si vous remarquez tout symptôme inhabituel ou inattendu durant votre traitement avec SERC, parlez-en à votre médecin.

Que faire en cas de surdosage?

Si vous ou quelqu'un d'autre avez pris beaucoup plus de comprimés que la dose recommandée (prise excessive ou surdosage), communiquez immédiatement avec un médecin, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche, même en l'absence de tout symptôme.

Que contient SERC®?

Chaque comprimé SERC de 16 mg ou de 24 mg renferme soit 16 mg ou 24 mg de dichlorhydrate de bétahistine respectivement, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, silice anhydre colloïdale, mannitol, cellulose microcristalline et talc.

Si vous pensez être allergique à l'un des ingrédients mentionnés ci-dessus, consultez votre médecin.

Quel est l'aspect des comprimés de SERC®?

Les comprimés de 16 mg sont ronds, biconvexes, sécables et de couleur blanche à blanchâtre, dont les bords sont biseautés et dont une face porte l'inscription « S » et l'autre face porte « 267 » d'un côté de la rainure et de l'autre.

Les comprimés de 24 mg sont ronds, biconvexes, sécables et de couleur blanche à blanchâtre, dont les bords sont biseautés et dont une face porte l'inscription « S » et l'autre face porte « 289 » d'un côté de la rainure et de l'autre.

Où conserver SERC®?

Conserver les comprimés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans un lieu à l'abri de l'humidité et hors de la portée des enfants.

Remarque importante :

Ces renseignements visent à vous sensibiliser sur quelques-unes des circonstances qui devraient vous inciter à communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien. D'autres situations que l'on ne peut prévoir peuvent se manifester durant tout traitement médicamenteux. Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de l'usage de SERC, n'hésitez pas à communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

® Marque déposée Abbott Healthcare Products B.V. sous licence par Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent, Quebec, H4S 1Z1

Dernière révision : Le 1 janvier 2011

PHARMACOLOGIE

Animale :

Profil pharmacodynamique

In vitro :

Lors d'études sur divers organes et tissus isolés, le dichlorhydrate de bétahistine a produit des réponses similaires à celles de l'histamine. La bétahistine a peu ou aucune affinité pour les récepteurs H₂, comme l'a confirmé son activité dans des tests sur le muscle utérin de la rate,⁵ le coeur et les paires auriculaires du lapin et du cobaye,² ainsi que sur l'iléon du cobaye isolé.⁵

In vivo :

Lors d'évaluations de ses effets sur la circulation de l'oreille interne, on a constaté que le dichlorhydrate de bétahistine avait une action plus grande que l'histamine. La bétahistine a produit une augmentation de 60,9 % de l'irrigation sanguine dans l'artère du labyrinthe du chien à la suite de l'administration d'une dose de 100 µg. La circulation dans la stria vascularis et le ligament spiral du cobaye et du chinchilla augmenté de 50 % en moyenne lorsque la bétahistine a été administrée à des doses aussi basses que 0,1 mg/animal.¹ Chez le cobaye, l'irrigation sanguine de la cochlée a augmenté durant 30 minutes à la suite de l'administration d'une dose de 0,2 mg/kg.^{2,3,4}

Les études sur les systèmes cardio-vasculaire, pulmonaire, rénal, gastro-intestinal et nerveux central ont tous indiqué que la bétahistine produit des effets similaires, mais moins puissants, que ceux de l'histamine.

À la suite de l'administration intraveineuse rapide de dichlorhydrate de bétahistine, une brève baisse de la tension artérielle a été observée chez le rat, le cobaye, le chien et le chat.^{5,6} Cet effet peut être bloqué par l'administration d'antagonistes du récepteur H₁ de l'histamine, mais pas d'antagonistes du récepteur H₂ de l'histamine. Lorsque la bétahistine a été injectée lentement à des chiens anesthésiés, la tension artérielle générale a baissé, tandis que l'irrigation sanguine basilaire a augmenté dans une proportion allant jusqu'à 200 %.⁷ Des augmentations prononcées de l'irrigation sanguine ont été observés dans la région coronarienne (225 %), labyrinthique (161 %) et dans les artères hépatiques communicantes (156 %).

Des doses intraveineuses de 0,2 à 0,4 mg/kg administrées à des cobayes anesthésiés ont produit une augmentation de la résistance pulmonaire.² L'administration d'une dose intrapéritonéale de 40 mg/kg a occasionné la mort par défaillance respiratoire.⁵

Chez le rein du babouin sous perfusion, l'ajout de bétahistine à la perfusion a produit une augmentation de l'excrétion urinaire, de la clairance osmotique, de l'urée et de la créatinine.⁸

Des doses de bétahistine de 80 à 1600 µg/kg/min administrées en perfusion continue à des chiens munis de sacs de Heidenhain ont produit une légère augmentation du débit de la sécrétion acide correspondant à l'équivalent de 8,8 % à 17,6 % de la réponse maximale à l'histamine.⁹ Chez le chien présentant une fistule gastrique, une augmentation de la sécrétion acide a été obtenue avec une dose sous-cutanée de 20 mg/kg de bétahistine. Cette augmentation correspond à celle produite par 30 µg/kg d'histamine.

L'effet de la bétahistine sur le comportement d'évitement constant chez le rat a été comparé à celui de l'histamine.¹⁰ La bétahistine par injection intraventriculaire à raison d'une dose de 0,32 mg/animal et l'histamine à raison d'une dose de 0,08 mg/animal ont produit des augmentations significatives du comportement d'évitement; une augmentation a aussi été observée après l'administration d'une dose intrapéritonéale de 4,0 mg/kg de bétahistine, mais ceci n'a pas produit de résultats significatifs au point de vue statistique.¹⁰ Une dose de 100 mg/kg de bétahistine s'est révélée dénuée d'effet sur le réflexe de redressement suivant son administration chez des poussins nouveau-nés, tandis qu'une dose d'histamine de 50 mg/kg a provoqué un sommeil caractérisé par la perte du réflexe de redressement.¹¹

Pharmacocinétique

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du dichlorhydrate de bétahistine ont été étudiés chez la rate. Après l'administration orale ou intraveineuse du composé radiomarqué de 0,5 mg, l'excrétion du marqueur radioactif a été de 80 à 90 %, dont environ 67 % par voie urinaire. Une proportion de 98,5 % de l'excrétion totale a été récupérée dans les urines recueillies sur une période de 24 heures. Le schéma des métabolites du rat n'a présenté qu'un seul métabolite principal, l'acide - 2-pyridylacétique.

La distribution de la bétahistine radiomarquée a été évaluée au bout de 0,5, de 1, de 3, de 6, de 24 et de 48 heures après l'administration orale ou intraveineuse d'une dose de 1 mg. Suivant l'administration intraveineuse, la radioactivité s'est distribuée rapidement dans le corps, avec une sécrétion immédiate et intense dans l'estomac et les intestins. On a noté une accumulation passagère de radioactivité dans le foie et la veine porte. Après l'administration orale, il y a eu distribution de la radioactivité dans tout le corps, avec une forte accumulation dans l'estomac et les intestins. Des concentrations de radioactivité plus élevées que celles relevées dans le sang ont été observées dans l'épithélium bronchique, l'oeil et la glande préputiale. Après 24 heures, la glande préputiale et le système digestif étaient les seuls organes qui présentaient des traces d'accumulation de radioactivité. Au bout de 48 heures, il ne restait aucune trace de radioactivité.

Études chez l'humain :

Profil pharmacodynamique

Des doses orales uniques de 8, 16 et 32 mg de bétahistine administrées à dix volontaires sains de sexe masculin lors d'une étude croisée, à double insu et contrôlée contre placebo ont produit des effets proportionnels à la dose sur le système vestibulaire, comme il a été mesuré par électro-nystagmographie.¹² Les effets maximaux sur la phase de nystagmus lent ont été observés de 3 à 4 heures après l'administration du médicament. La durée du nystagmus était réduite en moyenne de 35 % (après 8 mg), de 48 % (16 mg) ou de 59 % (32 mg); toutes les réductions étaient statistiquement significatives ($p < 0,0005$).

Onze patients atteints du syndrome de Ménière ont été traités lors d'une étude ouverte de trois mois sur les effets pharmacologiques de la bétahistine sur l'audition et sur le nystagmus

provoqué par rotation et enregistré par électroystagmographie.¹³ On a administré aux participants à l'étude un comprimé à 8 mg trois fois par jour (dose quotidienne totale de 24 mg). La différence de vitesse de la phase rapide de mouvement de l'oeil au début et à la fin de la période de traitement de trois mois a été utilisée comme paramètre d'efficacité dans cette étude. L'audition a été évaluée avant et après le traitement en utilisant trois fréquences pures (250, 500 et 1 000 Hz).

La baisse d'audition était plus petite après le traitement, mais la différence n'a pas atteint le niveau de signification statistique. À certaines fréquences d'accélération et à toutes les fréquences de décélération, on a noté une augmentation de la moyenne de mouvement oculaire par seconde; cette augmentation a atteint le niveau de signification statistique dans 6 des 12 tests.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de la bétahistine a été étudié chez six volontaires sains de sexe masculin. Après un jeûne nocturne, les sujets ont reçu, 30 minutes avant un petit déjeuner standardisé, des comprimés contenant 8 mg de bétahistine radiomarquée. Les urines ont été prélevées pendant au moins 56 heures après l'administration. Cinq échantillons de sang ont été prélevés chez les deux premiers volontaires au bout de 1, de 2, de 3, de 8 et de 25 heures et, chez les quatre autres sujets, au bout de 1, de 2, de 3, de 5,5 et de 8 heures.

L'excrétion urinaire totale du marqueur radioactif a été de 90,7 %, sa demi-vie urinaire ayant été de 3,5 heures. Plus de 85 % de la dose administrée a été excrétée par voie urinaire en l'espace de 24 heures. Un seul métabolite principal a été identifié, l'acide - 2-pyridylacétique. La concentration plasmatique maximale de radioactivité a été atteinte durant la première heure d'échantillonnage; la demi-vie plasmatique du marqueur radioactif a été de 3,4 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

La DL₅₀ du dichlorhydrate de bétahistine chez le rat albino est de 3 040 mg/kg par voie orale. Par voie intraveineuse, la DL₅₀ chez le lapin est de 5,1 mg/kg. Les signes de toxicité ont inclus : ataxie, salivation, inactivité, hyperpnée, tremblements et cyanose. L'examen pathologique a révélé une gastro-entérite sévère.

Toxicité chronique :

Lors d'une étude de six mois, des chiens ont reçu des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour. Aucune anomalie significative n'a été observée pour les paramètres évalués. Chez des rats recevant des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/jour pendant 18 mois, aucune d'anomalie significative dans les paramètres mesurés n'a été relevée.

Reproduction et tératologie :

Une étude de reproduction réalisée sur deux portées de rats n'a révélé aucun effet indésirable dans les paramètres mesurés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Martinez D.M. The effect of SERC (betahistine dihydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals. *Acta Otolaryngol* 1970; Suppl 305:29-47.
2. Snow J.B., Suga F. Labyrinthine vasodilators. *Acta Otolaryngol* 1973; 97:365-70.
3. Suga F., Snow J.B. Cochlear blood flow in response to vasodilating drugs and some related agents. *Laryngoscope* 1969; 79:1956-79.
4. Snow J.B., Suga F. Control of the microcirculation of the inner ear. *Otol Clin North America* 1975; 8:455-6.
5. Hunt W.H., Fosbinder R.J. A study of some beta-2 and 4, pyridylalkylamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1942; 75:299-307.
6. Tobia J.A., Sternson L.A., Walsh G.M. The role of desmethylbetahistine in the depressor responses to betahistine in the rat (37893). *Pro Soc Exp Biol Med* 1974; 145:778-81.
7. Smith K.A., Meyer M.W. Distribution of cardiac output in dogs during intravenous infusion of betahistine. *Stroke* 1976; 7(3):357-60.
8. Groenewald J.H., Retief C.P., Murphy G.P. The effects of betahistine on the isolated perfused baboon kidney. *S Afr Med J* 1970; 44:1002-5.
9. Curwain B.P., Holton P., Spencer J. The effect of betahistine on gastric acid secretion and mucosal blood flow in conscious dogs. *Br J Pharmacol* 1972; 46:351-4.
10. Gerald M.C., Maickel R.P. Studies on the possible role of brain histamine in behaviour. *Br J Pharmacol* 1973; 44:462-71.
11. Delbarre B., Schmitt H., Senon D. Effects of activation of H₁- and H₂-receptors on central cardiovascular structures in cats and on behaviour in chickens. *Br J Pharmacol* 1976; 58:443-44.
12. Oosterveld W.J. Effect of betahistine dihydrochloride on induced vestibular nystagmus: a double blind study. *Clin Otolaryngol* 1987; 12:131-4.
13. Wilmot T.J. An objective study of the effect of betahistine dihydrochloride on hearing and vestibular function tests in patients with Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 1971; 85:369-73.
14. Arrang J., Garbarg M., Quach T.T., Tuong M.D., Yeramian E., Schwartz J. Actions of betahistine at histamine receptors in the brain. *European Journal of Pharmacology* 1985; 111:73-84.
15. Van Cauwenberge P.B. and De Moor S.E.G. Physiopathology of H₃-receptors and pharmacology of betahistine. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 526: 43-46.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES CHOISIES

16. Frew I.J.C., Menon G.N. Betahistine hydrochloride in Menière's disease. *Postgrad Med J* 1976; 52:501-503.

17. Wilmot T.J., Menon G.N. Betahistine in Menière's disease. *J Laryngol Otol* 1976; 90:833-840.
18. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol* 1984; 98:37-41.
19. Burkin A. Betahistine treatment of Meniere's syndrome. *Clin Med* 1967; 74:41-48.
20. Bertrand R.A. Meniere's disease: Subjective and objective evaluation of medical treatment with betahistine HCl. *Acta Otolaryngol Suppl* 1970; 305:48-69.