



Photo : Haif Algo

par **Bruno Frachet**

Chef du Service ORL, Hôpital Avicenne

Une nouvelle approche de traitement des acouphènes : Étude NeuroSystec

Un nouvel essai clinique pour le traitement des acouphènes utilisant un nouveau médicament instillé directement dans l'oreille interne est en cours. L'étude est menée par le service d'OtoRhinoLaryngologie de l'hôpital Avicenne (93000 Bobigny), dans le Centre d'Investigation Clinique de ce même hôpital. Cette étude, qui comprend à la fois l'évaluation du médicament et de son dispositif d'instillation recherche des adultes souffrant d'acouphènes invalidants, d'un seul côté, avec une surdité sévère ou profonde, du même côté.

À propos de traitement des acouphènes, en général

Au cours de ces dernières années, la compréhension des causes de l'acouphène s'est grandement améliorée. Pourtant, une grande variété de facteurs peuvent être à l'origine de ce symptôme. On peut citer par exemple : les traumatismes sonores, la perte auditive soudaine, les médicaments dits « ototoxiques », les traumatismes directs et l'infection de l'oreille interne...

Schématiquement, la prise en charge des acouphènes suit 3 axes :

- Le premier est d'améliorer la tolérance de plusieurs façons, avec ou sans médicament, en vous proposant une thérapie comportementale et cognitive, en développant une habitude.
- Le deuxième vise à améliorer l'audition. La plupart des acouphènes surviennent sur une oreille plus ou moins malentendante. L'audition est non seulement moins efficace, mais est de plus désagréable du fait de l'acouphène, et plus la personne tend l'oreille pour comprendre, plus elle perçoit son acouphène. Améliorer l'audition est le deuxième axe, par opération chirurgicale, par prothèse auditive... La situation est plus difficile quand l'oreille est très ou complètement sourde... sans pouvoir profiter d'une prothèse. Pour fournir une sensation sonore on peut proposer une stimulation électrique.

- Le troisième axe est de lutter contre le mécanisme même de l'acouphène. En effet pour expliquer le symptôme acouphène, il y a essentiellement un seul mécanisme, qui domine, au moins à la phase de début : C'est l'hyperactivité nerveuse sur les voies de l'audition. C'est cette hyperactivité qui est perçue comme un son qui constitue l'acouphène. Par exemple, dans le traumatisme sonore, tout se passe comme s'il existait une « épilepsie » de la voie nerveuse auditive.

Un médicament dans l'oreille interne : le NST 001

Pour lutter contre cette hyperactivité, les traitements administrés par voie orale, quand ils sont efficaces, peuvent être responsables d'effets secondaires. Ainsi l'effet secondaire d'un neuroleptique est la somnolence. Lui-même peut être recherché quand l'acouphène est responsable de troubles gênants de l'endormissement. Mais ce n'est plus de la lutte contre le mécanisme de l'acouphène mais du traitement de la tolérance. Compte tenu de la complexité des causes, du caractère très subjectif du symptôme lui-même, de l'implication forte des conditions de vie personnelles de celui qui souffre d'acouphènes... la quantification des progrès apportés par le traitement est délicate : les études cliniques sont difficiles. Il faut regrouper les patients en groupes cliniques homogènes : acouphènes récents, acouphènes chroniques, acouphènes plutôt périphériques (de

l'oreille interne essentiellement), ou acouphène central... La médecine actuelle étant fondée sur des preuves, la mise au point de produits nouveaux pour les acouphènes est rare.

L'étude en cours teste un nouveau traitement de l'acouphène

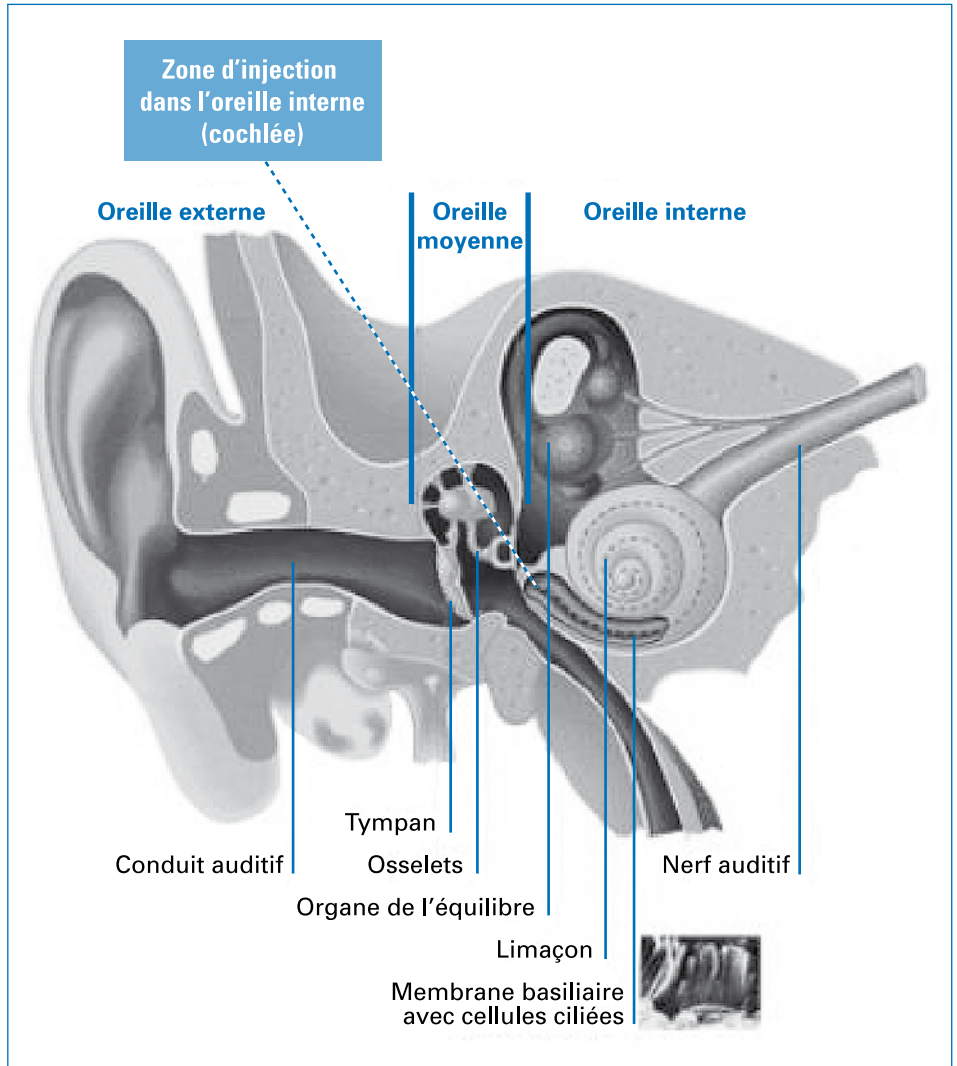
La recherche des 15 dernières années a conduit à la découverte de nouveaux médicaments avec une forte activité sur la transmission de l'influx nerveux. Pour relier à ce qui a été dit plus haut, une application toute trouvée est l'hyperactivité nerveuse de l'acouphène. **Un médicament prometteur a été découvert par des chercheurs de Montpellier.** En laboratoire, ce médicament (*NST-001*) a montré une efficacité sur l'acouphène induit chez l'animal par des drogues « *ad hoc* »... de plus et heureusement, ce médicament s'est avéré sans danger lors de l'utilisation chez l'homme. *NeuroSystec* a récemment obtenu l'approbation des organismes compétents pour tester ce médicament pour **l'indication acouphènes** en France :

NST-001 a été rigoureusement testé lors d'études de sécurité et a donc été approuvé pour une première étude chez l'homme (essai clinique de phase 1b) par l'AFSSAPS et un comité d'éthique (CPP) dont la responsabilité est d'approuver le caractère éthique de l'essai. Cet essai de phase 1b va débuter et sera conduit à l'Hôpital Avicenne, sous la direction d'une équipe de médecins, familiarisés avec la conduite d'essais cliniques et le traitement des acouphènes.

L'étude clinique est conçue pour démontrer la sécurité du traitement et pour savoir si le médicament permet de supprimer la perception de l'acouphène.

Quelle est l'action de ce nouveau médicament ?

Cette nouvelle thérapeutique mettra à l'épreuve la théorie selon laquelle la réduction de l'hyperactivité du nerf auditif due à une lésion de l'oreille interne est utile aux patients



L'acte chirurgical consiste à mettre en place un petit « cathéter » pour instiller le produit dans la cochlée.

qui souffrent d'acouphènes graves, mal tolérés. L'étude sera axée sur les acouphènes unilatéraux accompagnés de surdité importante qui ne permet pas l'emploi d'une prothèse auditive pour la compenser. L'étude va consister en une instillation du médicament (*NST-001*) directement dans l'oreille interne (cochlée) à plusieurs reprises pendant un maximum de 2 jours. L'étude cherche aussi à valider le dispositif d'injection : le médicament sera introduit à bonne concentration par un tube microscopique directement dans la cochlée. Ce

tube sera relié à une pompe contenant une seringue avec le *NST-001*. Ce tube sera implanté chirurgicalement dans la cochlée et plus particulièrement par la fenêtre ronde, en traversant la membrane de cette fenêtre (voir le schéma). En pratique, sous anesthésie générale, la membrane tympanique sera réclinée pour exposer cette zone anatomique : la fenêtre de l'oreille interne. À la fin de la période d'hospitalisation de 2 jours, le tube sera retiré. Tout au long de cette phase avec implantation du tube, les effets du médicament seront évalués avec

L'étude clinique est conçue pour démontrer la sécurité du traitement et pour savoir si le médicament permet de supprimer la perception de l'acouphène.

dosage de diverses constantes biologiques et surveillance médicale.

Après retrait du tube, après la période d'hospitalisation prendra alors place un suivi médical afin d'évaluer les effets à long terme du traitement, tant sur les effets positifs du médicament que sur ses éventuels effets secondaires.

Fait important et qui justifie ce mode d'administration, l'administration directe du médicament dans la cochlée réduit considérablement la quantité de médicament distribué dans l'organisme : les effets secondaires possibles sont ainsi minimisés. De plus, le site d'instillation dans l'oreille interne est clos et le produit ne diffuse pas. Ceci évite encore les effets généraux.

Pendant les 4 mois de l'étude, le patient sera invité à consigner ses observations, l'importance de ses acouphènes, les changements qui se produisent.

À partir des observations par les médecins, par vous même, il sera possible de déterminer la sécurité et l'efficacité de ce médicament. Tous les patients recevront le médicament : il ne s'agit pas d'une étude dite en « aveugle » c'est à dire contre un placebo.

Qui parraine l'étude ?

Cette étude est organisée par *NeuroSystec Corporation*¹, une entreprise pharmaceutique aux États-Unis qui développe des solutions thérapeutiques pour les acouphènes, c'est-à-dire à la fois médicaments et dispositifs d'administration de ces médicaments. L'objectif de *NeuroSystec* est de développer un système entièrement implantable pour le traitement des acouphènes permettant un traitement prolongé avec un bénéfice à long terme.

Comment puis-je bénéficier de ce médicament ?

Ce médicament est encore en phase de recherche. Un protocole d'étude clinique chez les adultes a été approuvé par les tutelles de santé

en France (*Comité de protection des personnes physiques – CPP, Agence française des produits de Santé – AFSSAPS*).

Pour chaque candidat, on examinera les bénéfices possibles de ce traitement.

Plus d'informations sur cette étude vous seront données par votre médecin et par les responsables médicaux de cette étude.

Si vous pouvez relever de cette étude et si vous souhaitez y participer, un formulaire de consentement sera signé.

Si vous êtes intéressés par cette étude, merci de contacter le Professeur Bruno Frachet. Ses coordonnées sont fournies ci-contre.

Lors de la première visite, si vous disposez d'examen comme par exemple un audiogramme, apportez les. Cela permettra de vérifier plus rapidement si vous pouvez entrer dans l'étude. Les détails vous seront présentés, et l'étude pourra débuter.

En conclusion

Une nouvelle approche pour le traitement des acouphènes est en développement par la société *NeuroSystec*.

Il s'agit d'instiller sur 2 jours un médicament anti-acouphène, directement dans l'oreille interne, avec une micro-pompe.

Un essai clinique de phase 1b² se déroule à l'hôpital Avicenne, dans le *Centre d'Investigation Clinique (CIC)*. Si vous souhaitez de plus amples informations, si vous voulez participer à cette étude clinique, merci de contacter le Professeur Bruno Frachet (coordonnées ci-contre). ■

Contact

Professeur Bruno Frachet

Adresse

Service ORL, Hôpital Avicenne
125, rue de Stalingrad
93009 Bobigny cedex

Courrier électronique

bruno.frachet@avc.aphp.fr

Téléphone : 06 33 60 57 82

(numéro dédié

annoncer « *Étude NeuroSystec* », votre identité et vos coordonnées téléphoniques.)

Médecins participant à cette étude

Dr Christine Poncet Wallet, *ORL*

Dr Anissa Bensemann, *ORL*

Pr Patrice Tran Ba Huy

Dr Martine Ohresser, *ORL*

Dr Alain Londero, *ORL*

Dr Bertrand Geoffray, *ORL*

Pr Robert Benamouzig,
responsable du Centre

d'investigation clinique

Sylviane Chéry-Croze,

Directrice scientifique

de France Acouphènes

1 - *Neurosystec Corporation, Mann Biomedical Park - 25134 Rye Canyon Loop, Suite 370 - Valencia, CA 91355 - Phone: (661) 702-6880 - Mail: information@neurosystec.com*

2 - *Les études de la phase 1b sont effectuées sur des personnes, afin d'évaluer la demi-vie, l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion du médicament chez l'humain. Ces études donnent également un aperçu du profil de tolérance et de l'innocuité du médicament. Dans le cas présent, on testera aussi les effets sur l'acouphène.*