

Nouvelles scientifiques

L'AM-111 et l'AM-101 : Quoi de neuf, docteur?

Nous vous avons déjà à plusieurs reprises informés de l'état d'avancement des travaux de Recherche et Développement effectués par le laboratoire Auris Médical dans le domaine des thérapies cochléaires, travaux consistant à transférer chez l'humain, les résultats des recherches effectuées chez l'animal dans le laboratoire du Pr Puel à Montpellier. Ces travaux concernent deux molécules différentes :

- *L'AM-111 pour le traitement aigu de la perte auditive neurosensorielle après traumatisme acoustique, surdité brusque ou bien chirurgie de l'oreille interne.*
- *L'AM-101 pour le traitement de l'un des types d'acouphènes les plus couramment rencontrés lié à la libération excessive de glutamate dans la cochlée survenant après trauma auditif, exposition au bruit, problèmes de vascularisation ou exposition à des substances ototoxiques.*

L'AM-111

Il s'agit d'une molécule qui bloque sélectivement l'apoptose (1). Lorsqu'il est administré dans une fenêtre thérapeutique après l'incident, AM-111 peut protéger efficacement les cellules ciliées cochléaires et les neurones qui seraient autrement soumis à l'apoptose (1) et être perdus à jamais. Les propriétés otoprotectrices de l'AM-111 ont été largement testées et confirmées dans divers modèles animaux. AM-111 a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis pour le traitement de la perte auditive aiguë.

L'essai clinique de phase II b a été lancé il y a un an. Il s'agit d'un deuxième essai clinique avec ce médicament. Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'AM-111 administré par injection intra-tympanique à des patients souffrant de graves traumatismes acoustiques ou de surdité brusque. Le critère d'évaluation principal de l'étude est l'amélioration de l'audition par rapport au placebo au 7^e jour après le traitement. Un premier essai clinique en 2006 ayant déjà indiqué une bonne tolérance et fourni une première indication d'un bénéfice thérapeutique, les objectifs secondaires de l'étude sont l'évaluation de l'efficacité 3, 30 et 90 jours après l'injection ainsi que la poursuite de l'évaluation de l'innocuité du traitement.

L'étude de phase II b est réalisée chez des patients ayant une surdité de perception unilatérale dans les 48 heures qui suivent son apparition brutale ou un traumatisme sonore aigu. La perte d'audition doit être d'au moins 30 dB sur 3 fréquences contiguës. Les patients dont l'audition récupère de moins de 10 dB au 7^e jour, peuvent, à leur demande, recevoir des glucocorticoïdes en tant que thérapie de réserve. L'essai clinique avec AM-111 est réalisé en Allemagne. L'étude comporte une vingtaine de sites cliniques ; elle est coordonnée par le professeur Markus Suckfüll.

L'AM-101

L'AM-101 contient une petite molécule qui bloque sélectivement les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) activés par le glutamate, neurotransmetteur libéré en grande quantité à la jonction entre les cellules ciliées et les neurones auditifs dans le traumatisme acoustique. Fondé sur les recherches menées en France à l'Institut de Neurosciences de Montpellier dans l'équipe du Pr Puel, l'activation des récepteurs NMDA de la cochlée peut provoquer l'activité aberrante du nerf auditif à l'origine de la perception d'acouphènes. Ces récepteurs ne semblent pas être impliqués dans la neurotransmission indispensable à l'audition, mais seraient activés suite à certains incidents comme les traumatismes auditifs ou la surdité brusque.

Il a été démontré sur des modèles d'animaux d'acouphènes que l'administration locale de l'AM-101, supprimait effectivement la perception des acouphènes. Le développement de l'AM-101 a reçu le soutien de l'ANVAR, l'Agence Française pour la Valorisation de la Recherche.

En août dernier, Auris Medical a présenté les résultats du premier essai clinique avec l'AM-101, essai réalisé en Allemagne sur 24 patients souffrant d'acouphènes persistants modérés à sévères après traumatisme sonore aigu ou surdité brusque, datant de moins de 3 mois et ayant résisté à un premier traitement par les corticoïdes. L'essai avait pour but principal de vérifier l'innocuité du produit et pour objectif secondaire de rassembler quelques données sur son éventuelle efficacité. Les résultats de l'étude montrent que l'injection intratympanique d'AM-101 a été bien tolérée par les participants, et apportent une première indication de son efficacité thérapeutique.

Des visites de suivi ont été réalisées 7, 30 et 60 jours après l'administration de l'AM 101.

L'investigateur principal de l'étude était le professeur Heinz Maier, chef du Département d'oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie tête et cou de la Clinique Militaire de la Bundeswehr à Ulm (Allemagne).

Avant administration de l'AM-101, les participants souffraient d'acouphènes depuis une moyenne de 62 jours. Dans 19 cas, l'acouphène résultait d'un traumatisme sonore aigu, dans 5 cas, d'une surdité brusque. Une légère majorité des patients souffraient d'acouphènes bilatéraux (13 sur 24) ; dans ce cas, seule l'oreille la plus touchée a été traitée. L'audiogramme moyen présentait une baisse avec une perte d'audition maximale à 6 kHz.

Globalement, l'AM-101 a été bien toléré par les participants, quelle que soit l'une des trois doses administrée ; l'étude a apporté de nouvelles indications concernant l'innocuité de l'injection intra-tympanique qui confirme un traitement peu invasif et hautement spécifique avec de faibles doses et permet donc une exposition minime de l'ensemble de l'organisme. Les données cliniques suggèrent que l'AM-101 a un effet positif autant sur la perception de l'intensité des acouphènes que sur leur masquabilité.

De plus, une tendance positive a été observée sur le handicap entraîné par l'acouphène.

L'essai clinique et ses résultats feront plus tard l'objet d'une publication détaillée dans un journal scientifique.

Thomas Meyer, fondateur et directeur général d'Auris Medical, a commenté : « Nous sommes très heureux des résultats positifs de cette première évaluation clinique de l'AM-101. L'essai a non seulement confirmé l'innocuité présumée après application locale, mais aussi apporté de premières indications encourageantes sur son efficacité potentielle ».

Il a ajouté que la conclusion de l'étude représente une étape importante pour Auris médical et le développement d'un traitement pour les acouphènes d'oreille interne, un domaine marqué par un grand besoin médical non satisfait. Dans une prochaine étape, Auris Medical prévoit de tester l'efficacité de l'AM-101 lors d'un essai clinique de phase II b comprenant un plus grand nombre de participants.

(1) Apoptose : mort propre génétiquement programmée des récepteurs sensoriels et des neurones de la cochlée (oreille interne) déclenchée par certains événements comme le manque d'oxygénation des tissus ou la présence de substances toxiques comme il en est libéré lors d'un traumatisme auditif. Cette mort active permet de préserver les cellules alentours contrairement au processus passif de nécrose qui, lui, s'accompagne d'une inflammation et donc de la libération de substances toxiques vers les cellules voisines.