ISSN 0035-1334

EUROPEAN REVIEW OF ENT

Revue de LARYNGOLOGIE OTOLOGIE RHINOLOGIE

www.revue-laryngologie.com
www.ent-review.com

78 **EDITORIAL**, *Portmann D.*

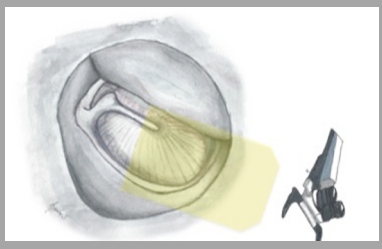
79 **OBSERVATIONAL STUDY TO ASSESS THE EFFECT OF AUDISTIM® ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS PRESENTING WITH CHRONIC TINNITUS.** *Frachet B, Portmann D, Allaert FA. (Paris Bordeaux Dijon)*

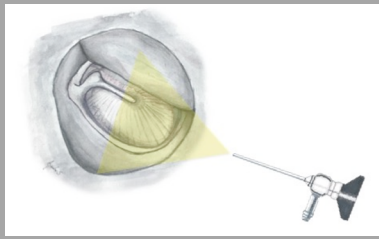
87 **INTEGRATION SOCIALE 15 ANS APRES IMPLANTATION COCHLEAIRE.** *Clarós P, Abenkou M, Kuifo C, Nyada F, Pujol C, Clarós-Pujol A, Clarós A. (Barcelona)*

93 **ANATOMY OF THE EXTERNAL AUDITORY CANAL. COMPARATIVE STUDY OF MICROSCOPE VERSUS ENDOSCOPE.** *Ayache S, Beltran M, Guevara N. (Cannes, Nice)*

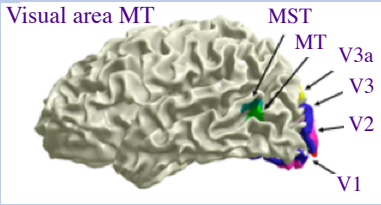
99 **FROM THE PHYSIOLOGIC PERFORMANCE TO THE EMOTIONAL EXPERIENCE: EXAMPLE OF THE VISUAL PERCEPTION OF THE INDUCED MOVEMENT (ILLUSION OF MOVEMENT INDUCED BY STABLE VISUAL SCENES).** *Bozec H, Londero A, Bouccara D. (Perpignan, Paris)*

105 **DYSPLASIE FIBREUSE, A PROPOS D'UN CAS.** *Podeur P, Verdalle P, Bousquet F, Cathelinau O, Rivière D, Vatin L, Okhremchuk I, Morvan JB. (Toulon)*

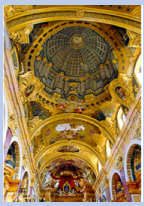


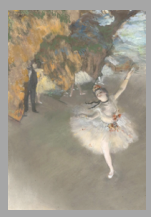


Anatomy of the external auditory canal. Comparative study of microscope versus endoscope,
Ayache S, Beltran M, Guevara N. (93-98).



From the physiologic performance to the emotional experience: Example of the visual perception of the induced movement (illusion of movement induced by stable visual scenes),
Bozec H, Londero A, Bouccara D. (99-104).





138e année n° 3 - 2017

fondée en 1880 par E.J. Moure

Rev Laryngol Otol Rhinol.
2017;138,3:79-85.

OTOLOGIE

ARTICLE ORIGINAL

Etude observationnelle évaluant l'effet d'Audistim® sur la qualité de vie de patients présentant des acouphènes chroniques

Observational study evaluating Audistim® on the quality of life of patients with chronic tinnitus

Frachet B. [1]
Portmann D. [2]
Allaert F. A. [3]
(Paris, Bordeaux, Dijon)

Résumé

Objectifs *: évaluer l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie, du stress psychologique et de la qualité du sommeil des personnes souffrant d'acouphènes chroniques après 3 mois de prise d'Audistim®.* ***Méthodes*** *: étude observationnelle d'Audistim® par des médecins ORL chez des personnes venant les consulter pour des acouphènes chroniques. Critère d'évaluation : score de qualité de vie THI, score de sommeil PSQI, score de Stress MSP-9. Les patients étaient vus à l'inclusion et au 3ème mois.* ***Résultats*** *: 314 patients âgés de 54,1 ± 13,0 ans et souffrant d'acouphènes depuis 5,8 ± 7,3 ans ont été inclus dans l'étude. Au terme des 3 mois, la qualité de vie des patients est passée de 44,6 ± 23,4 à 26,7 ± 18,7 soit une amélioration de 40,1 % (< 0,0001), le stress des sujets de 38,5 ± 13,3 à 30,1 ± 10,8 à 3 mois soit une amélioration de 21,8 % (< 0,0001) et la qualité du sommeil de 8,4 ± 4,5 à 5,4 ± 3,2 soit une amélioration de 35,7 %. L'amélioration de la qualité de vie est significativement corrélée à l'amélioration du stress (r : 0,77 (p < 0,0001) et du sommeil (r : 0,70 (p < 0,0001). Les acouphènes sont améliorés chez 70,0 % des sujets selon les médecins, et chez 69 % d'entre eux de l'avis des patients eux-mêmes. 2,8 % des patients ont éprouvé un événement indésirable essentiellement digestif dont aucun n'a été jugé attribuable à la prise d'Audistim® par les médecins.* ***Conclusion*** *: la composition originale d'Audistim® associant plusieurs ingrédients actifs utilisés pour lutter contre les acouphènes induit des améliorations nettes de la qualité de vie, du stress et du sommeil des patients éprouvant des acouphènes et suscite leur satisfaction et cela sans risque d'événements indésirables.*

Mots-clés : Acouphènes, traitement, THI, PSQI, MSP-9, stress, sommeil.

Summary

Objectives*: To evaluate the improvement of symptoms, quality of life, psychological stress and sleep quality of patients suffering from chronic tinnitus after a 3 months intake of Audistim®.* ***Methods****: Observational study of Audistim® by ENT doctors in patients consulting them for chronic tinnitus. Evaluation criterion: THI quality of life score, PSQI sleep score, MSP-9 Stress score. Patients were examined at baseline and at 3 months.* ***Results****: 314 patients aged 54.1 ± 13.0 years and suffering from tinnitus since 5.8 ± 7.3 years were included in the study. At the end of the 3 months, patients' quality of life changed from 44.6 ± 23.4 to 26.7 ± 18.7 corresponding to an improvement of 40.1% (< 0.0001), subjects' stress from 38.5 ± 13.3 to 30.1 ± 10.8 to 3 months corresponding to an improvement of 21.8% (<0.0001) and sleep quality of 8.4 ± 4.5 to 5.4 ± 3.2 corresponding to an improvement of 35.7%. Quality of life improvement was significantly correlated with stress improvement (r: 0.77 (p< 0.0001) and sleep (r: 0.70 (p< 0.0001). Tinnitus were improved in 70.0% of patients according to doctors, and in 69% of them according to the patients themselves. 2.8% of patients experienced adverse events, essentially digestive, none of which was judged by doctors as imputable to the intake of Audistim®.* ***Conclusion****: The original composition of Audistim® combining several active ingredients used to control tinnitus gives rise to clear improvements in the quality of life, stress and sleep of the patients experiencing tinnitus and provides them satisfaction without the risk of adverse events.*

Key-words: Tinnitus, treatment, THI, PSQI, MSP-9, stress, sleep.

1. Hôpital Rothschild, 5 rue Santerre, 75012 Paris, France.
2. Institut G. Portmann, 114 avenue d'Arès, 33074 Bordeaux cedex, France. E-mail: institut.portmann@wanadoo.fr
3. Chaire d'Evaluation des Allégations de Santé BSB & Cen Nutriment, Dijon, France.

Article reçu : 08/08/17 accepté : 26/08/17

INTRODUCTION

Un Français adulte sur quatre, soit 16 millions de personnes, souffre de sifflements ou de bourdonnements d'oreilles, selon un sondage Ipsos réalisé à l'occasion de la 17e Journée nationale de l'audition [1]. Ces symptômes sont une doléance de plus en plus fréquente dans la

population et ce dans toutes les tranches d'âges. Ils peuvent avoir des répercussions variées, parfois importantes sur le travail, la vie de famille, l'état psychologique et les capacités de concentration de celui qui en souffre.

L'acouphène se caractérise par la présence plus ou moins continuelle de bruits ou de sifflements dans l'oreille. Il témoigne d'une hyperactivité neuronale à un endroit quelconque des voies auditives. L'atteinte des cellules ciliées de la cochlée, génératrice de l'hyperactivité, est certainement majoritaire.

Comme le montre une enquête réalisée par l'association France Acouphènes auprès de ses membres [2], les personnes acouphèniques sont insatisfaites des prises en charge actuelles. En particulier cette étude fait apparaître que 82 % des patients se déclarent insatisfaits de leur première consultation pour acouphènes, que près de 9 personnes sur 10 consultent à nouveau après une première consultation et qu'après une première consultation chez un médecin ORL, 92 % vont en consulter un autre. De plus, une fois l'ORL consulté, environ la moitié des patients consultent alors tous azimuts : acupuncteurs (55 %), généralistes (51 %), ostéopathes (46 %), homéopathes (38 %).

Pour tenter de soulager ces patients, AUDISTIM PHARMA a mis au point Audistim® éponyme selon une formule originale qui associe aubépine, ginkgo biloba mélatonine, mélisse et Eschscholzia [3-5]. Audistim® est en vente en France depuis septembre 2015. Pour documenter leur produit, AUDISTIM PHARMA a souhaité conduire d'abord une étude observationnelle pour préparer la réalisation d'un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle en recherchant, à la fois le critère d'évaluation le plus pertinent et aussi en quantifiant la taille de l'échantillon pour observer l'effet attendu. Cette étude observationnelle conduite en vie réelle par des médecins ORL auprès des personnes souffrants d'acouphènes chroniques a ainsi évalué en particulier l'évolution de la qualité de vie, du stress et de la qualité du sommeil sous l'effet de la supplémentation par Audistim®. Ces résultats permettent une première appréciation du bénéfice qui pourra être démontré dans l'essai clinique ultérieur.

MATERIEL ET METHODES

Nature de l'étude

Etude observationnelle d'Audistim® par des médecins ORL chez des personnes venant les consulter pour des acouphènes chroniques.

Objectifs

Cette étude observationnelle prospective conduite par des médecins ORL en pratique quotidienne de ville ou hospitalière avait pour objectifs d'évaluer les bénéfices sur la qualité de vie, le stress psychologique et la qualité du sommeil des personnes après 3 mois de supplémentation avec Audistim®. Elle avait également pour objectifs secondaires d'évaluer l'amélioration globale perçue à la fois par le clinicien et aussi par les patients, le soulagement et la satisfaction qu'elles éprouvaient, leur observance de la supplémentation et sa tolérance.

Sélection et critères d'observance des patients

Les médecins ORL devaient inclure dans l'étude les 5 premiers sujets âgés de 18 à 75 ans souffrant d'acouphènes chroniques, pour lesquels ils décidaient librement d'instaurer une supplémentation avec Audistim®. Chaque patient devait avoir été dûment informé des objectifs de l'étude, du caractère non identifiant des informations recueillies, et de son droit de refuser de participer à l'étude ou d'interrompre sa participation sans que cela nuise à sa relation avec le médecin et à sa prise en charge médicale. Dans le formulaire remis au patient ne devait figurer ni son refus de participer à l'étude ni son interdiction à l'utilisation de ses informations sous une forme anonymisée (principe de la non opposition). Enfin pour refléter les conditions observationnelles, aucun critère de non inclusion n'a été défini hormis le fait de présenter des pathologies majeures ou évolutives, de participer à une autre étude observationnelle ou un essai clinique ou de présenter une hypersensibilité connue aux constituants du produit à l'étude. Les patients étaient informés qu'ils devaient eux même acheter le produit pour les trois mois de l'étude.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient :

❒ La qualité de vie évaluée par le Tinnitus Handicap Inventory (THI score) [8]).

❒ Le stress psychologique évaluée par l'échelle de Mesure du Stress Psychologique (MSP-9) [9].

❒ La qualité du sommeil évaluée par l'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI) [10].

❒ L'amélioration globale perçue par le clinicien par le Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) [11].

❒ L'amélioration globale perçue par le sujet par le Patient Global Impression of Improvement (PGII) [11].

❒ La satisfaction sur une échelle de Lickert en 5 points.

❒ L'observance de la supplémentation était quantifiée par le questionnaire Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) [12].

❒ L'évaluation de la tolérance par le recueil des événements indésirables.

Déroulement de l'enquête et recueil des données

L'étude était composée d'une visite d'inclusion et d'une visite de suivi à 3 mois (M3). Lors de la visite d'inclusion (M0), le médecin décrivait les caractéristi-

ques socio-démographiques du sujet (âge, poids, taille, sexe, profession), l'historique et les caractéristiques des acouphènes (ancienneté, localisation, causes, troubles ou symptômes associés, éventuels traitements antérieurs des acouphènes) et demandait au sujet de remplir les auto-questionnaires THI, MSP-9 et PSQI.

Lors de la visite de suivi (M3), le médecin décrivait son opinion sur l'amélioration globale des acouphènes du patient (CGI-I), recueillait les éventuels événements indésirables survenus et demandait au sujet de remplir à nouveau les auto-questionnaires THI, MSP-9, PSQI. Il lui demandait également de donner son opinion sur l'évolution de ses acouphènes (PGI-I), de quantifier sa satisfaction sur l'échelle de Lickert prévue à cet effet et de remplir le questionnaire d'observance MMAS.

Nutrivigilance

Le produit suivi étant une supplémentation nutritionnelle, la déclaration des événements indésirables relevait des prescripteurs dans le cadre des obligations de nutrivigilance. Les médecins participants notifiaient tout effet indésirable dans le cadre du dispositif national de nutrivigilance selon les modalités décrites sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Le produit à l'étude Audistim®

La supplémentation étudiée Audistim® comporte la prise d'une gélule «jour» le matin et d'une gélule «nuit» le soir, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, et ce pendant 3 mois. La composition est donnée ci-dessous :

❒ Ingrédients gélule jour :

Oxyde de magnésium marin, maltodextrine, extrait de feuilles et fleurs d'Aubépine (Crataegus monogyna et Crataegus laevigata), L-Théanine, extrait de feuilles de Ginkgo Biloba, Quercétine, nicotinamide (vit B3), anti-agglomérants : sels de magnésium d'acides gras, cyanocobalamine (vit B12), Chlorhydrate de Pyridoxine (vit B6), Chlorhydrate de Thiamine (vit B1). Gélule : gélatine, colorants : E171, E172, E122* *E122.

❒ Ingrédients gélule nuit :

Maltodextrine, Tryptocétine® (complexe L-Tryptophane, Quercétine), oxyde de magnésium marin, extrait de feuilles de mélisse (Melissa officinalis), extrait d'Eschscholzia (Eschscholzia californica) parties aériennes, citrate de zinc, extrait de feuilles de Ginkgo Biloba, anti-agglomérants : sels de magnésium d'acides gras, silice, mélatonine. Gélule : gélatine, colorants : E171, E132.

PLAN DE L'ANALYSE STATISTIQUE

Populations étudiées

L'analyse a été réalisée sur les patients inclus dont les fiches d'étude étaient évaluables au terme de la revue des données. La population d'étude correspond à l'ensemble des sujets respectant les critères d'inclusion et de non-inclusion, ayant pris Audistim® et ayant une évaluation du critère principal à l'inclusion et en visite de suivi.

La population de tolérance correspond à l'ensemble des sujets ayant pris au moins une dose d'Audistim®.

Description de l'analyse statistique

Description des sujets à l'inclusion

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion des sujets ont été réalisées par moyenne et écart-type pour les variables quantitatives et par fréquences, effectifs pour les variables qualitatives.

Etude de l'efficacité

L'évolution quantitative du score de qualité de vie THI entre M0 et M3 a été comparée à l'aide d'un test t de Student sur séries appariées et son évolution en classes par un test des rangs signés de Wilcoxon. Les caractéristiques cliniques des sujets et notamment des acouphènes susceptibles d'influencer cette évolution ont été recherchés en comparant les valeurs moyennes de ces évolutions en fonctions de ces caractéristiques par des analyses de variance. Les variables testées ont été les suivantes : âge, sexe, IMC, ancienneté des acouphènes, localisation et gravité des acouphènes, causes probables, troubles/symptômes associés aux acouphènes, score PSQI et MSP-9 à l'inclusion.

Le score de stress MSP-9 et le PSQI ont été également comparés à l'aide de tests t de Student sur séries appariées. Les améliorations globales perçues par le patient et par le clinicien (PGII et CGII), le score d'observance au traitement de Morisky (MMAS-4) et la satisfaction ont été décrites par fréquences et effectifs de même que les événements indésirables.

Par ailleurs afin de conforter les résultats obtenus, des analyses de corrélation ont été conduites d'une part entre l'amélioration de la qualité de vie (score THI) du sommeil (score PSQI) et du stress par le calcul du cœfficient de Pearson et d'autre part entre l'amélioration de la qualité de vie, les opinions des médecins et les appréciations des sujets par des analyses de variances.

Justification du nombre de patients/centres

Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur l'évolution de la qualité de vie évaluée sur l'échelle THI. Il reposait sur l'hypothèse d'une diminution moyenne de 5 points du score THI après 3 mois de supplémentation avec Audistim® [13]. Dans ces conditions, selon le calcul réalisé avec le logiciel Nquery, au risque alpha = 0.05, une puissance de 90 % et un écart-type de la différence de 30 [13] le nombre de patients à inclure était de 310.

Logiciel d'analyse et seuil de signification statistique

Les données ont été enregistrées sur Capture System et traitées avec le logiciel SAS version 9.3. Le seuil de signification statistique est fixé à $p < 0.05$.

Cadre règlementaire

Cette étude était une «étude non interventionnelle» telle que définie pour la directive 2001/20/CE [6] et a suivi les bonnes pratiques en vigueur [7]. En particulier, la prescription du produit ne devait pas être décidée à l'avance par le protocole de l'étude mais relever de la pratique habituelle et de la seule décision du médecin, et aucune procédure de diagnostic ou de surveillance supplémentaire ne devait être appliquée aux patients. Elle n'engendrait par ailleurs aucune modification dans la prise en charge des patients et dans ces conditions, elle ne s'inscrivait pas dans le champ d'application de l'article L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique. Enfin débutée avant la publication du décret d'application en novembre 2016 de la loi Jardé imposant désormais un examen par un CPP des études observationnelles, cette disposition ne lui était pas applicable.

RESULTATS

Bilan de l'étude

Trois cent seize (316) sujets ont été inclus dans l'étude par 93 centres en France en cabinet de ville ou centre hospitalier. 2 sujets n'ont pas été revus et ont été exclus de l'analyse. L'analyse de l'efficacité et de la tolérance porte sur les 314 sujets.

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets

Les 314 patients dans l'étude étaient âgés de 54.1 ± 13.0 ans en proportion équivalente d'hommes et de femmes (48.7 % / 51.3 %) et répartis sur l'ensemble de la France. Parmi eux, 57.2 % étaient en activité, 33.5 % étaient retraités, 9.2 % étaient sans activité ou sans emploi. Les professions de ceux en activité reflétaient globalement celles de la population française (tableau I).

Sur le plan ORL, 91.4 % d'entre eux avaient eu un audiogramme, 21 % une IRM et 8.9 % un scanner qui n'avait pas montré d'anomalie notable. Leurs acouphènes étaient apparus 5.8 ± 7.3 ans auparavant et étaient bilatéraux chez la moitié des sujets (52.5 %) (tableau I). Ils étaient permanents chez les trois quarts d'entre eux (76.1 %). Parmi leurs causes probables, les plus fréquemment citées étaient les traumatismes acoustiques (29 %), la presbyacousie (29 %), les troubles vasculaires et circulatoires (14 %), les atteintes du nerf auditif et de l'oreille interne (8.8 %), la maladie de Menière (7.8 %) et l'hypertension artérielle (7.2 %).

De nombreux troubles étaient associés aux acouphènes parmi lesquels on relevait notamment 49 % de perte auditive, 21.7 % de migraine, 21.7 % de vertiges, 17.2 % de douleurs cervicales, 13.5 % d'hyperacousie, 11.5 % de troubles de l'équilibre.

Près d'un tiers d'entre eux (35 %) avaient déjà été traités pour leurs acouphènes par des médicaments très divers. Les causes de ces arrêts étaient l'inefficacité dans 94 % des cas et la survenue d'effet indésirable dans 2 % des cas.

TABLEAU I : Caractéristiques des patients à l'inclusion.

	Moy ± ET ou N/%
Age (années)	54.1 ± 13.0
Sexe, Masculin	153 (48.7)
IMC	24.9 ± 4.0
Statut professionnel, En activité	179 (57.2)
Ancienneté des acouphènes (années)	5.8 ± 7.3
Gravité des acouphènes, Permanents	239 (76.1)
Score THI à l'inclusion	44.6 ± 23.4
Score MSP-9 à l'inclusion	38.5 ± 13.3
Score PSQI à l'inclusion	8.4 ± 4.5

Retentissement des acouphènes

Le score THI mesurant l'impact des acouphènes sur la qualité de vie était de 44.6 ± 23.4 sur un maximum de 100 et selon la classification ces acouphènes avaient un retentissement «léger» chez 12.4 % des sujets, «faible» chez 30.6 %, «moyen» chez 27.1%, «sévère» chez 19.4 % et «catastrophique» chez 10.5 %. Le score MSP-9 moyen était de 38.5 ± 13.3 sur un maximum de 72 pour un stress maximal et était d'autant plus important que le score THI était élevé. L'étude de leur corrélation faisait apparaître un cœfficient de Pearson de 0.67 ($p < 0.0001$) et des valeurs moyennes du stress variant de 28.1 ± 10.4 chez les sujets ayant un retentissement léger à 58.4 ± 11.5 chez les sujets ayant un retentissement catastrophique ($p : < 0.0001$). La qualité du sommeil évaluée par le PSQI était «très bonne» chez 3.8 % des sujets, «assez bonne» chez 47.1 %, «assez mauvaise» chez 39.2 % et «très mauvaise» chez 9.9 %.

Evolution des critères d'efficacité sous Audistim®

Le Score d'observance de Morisky fait apparaître 76.5 % de sujets très observants, 19.3 % de sujets modérément observants et 4.2 % de sujets non observants.

Au terme de la prise d'Audistim® durant 3 mois, le retentissement des acouphènes sur la qualité de vie est de 26.7 ± 18.7 soit une amélioration de 40.1 % (< 0.0001) (fig. 1A), tandis que le pourcentage de patients dont le retentissement était «sévère ou catastrophique» passe de

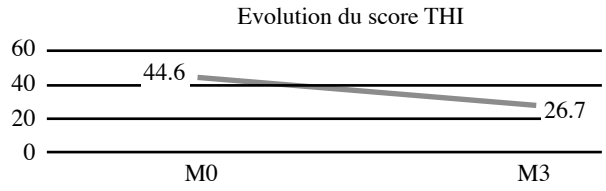


Fig. 1A : Amélioration globale du score THI entre M0 et M3.

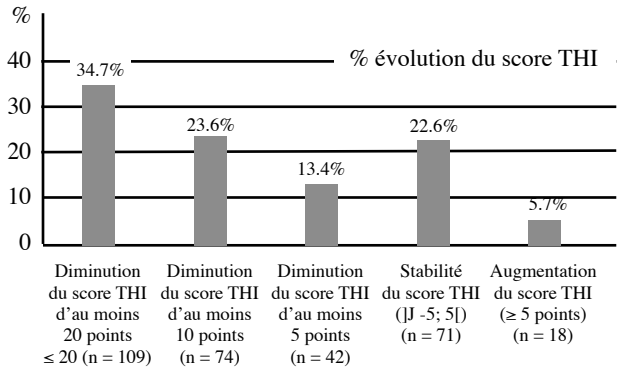


Fig. 1B : Pourcentage du score THI.

29.9 % à 8 %. La figure 1B illustre l'importance des améliorations du THI on trouve chez 58.3 % des diminutions de 10 points et plus.

Le stress des sujets est évalué à 30.1 ± 10.8 à 3 mois soit une amélioration de 21.8 % (< 0.0001) et la qualité du sommeil à 5.4 ± 3.2 soit une amélioration 35.7 % (fig. 2).

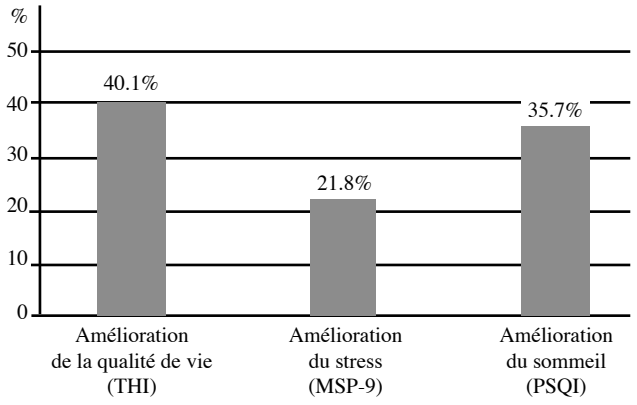


Fig. 2 : Amélioration de la qualité de vie, du stress et du sommeil entre M0 et M3.

L'amélioration de la qualité de vie est significativement corrélée à l'amélioration du stress évaluée par l'échelle MSP-9 avec un cœfficient de Pearson de 0.77 (p < 0.0001) (fig. 3) et à l'amélioration du sommeil avec un cœfficient de Pearson de 0.70 (p < 0.0001) (fig. 4).

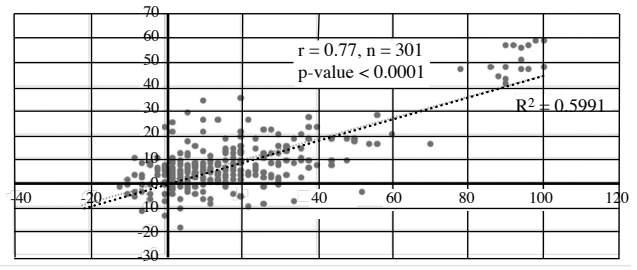
On relève également que l'amélioration de la qualité de vie est significativement plus importante lorsque les acouphènes sont associés à des migraines (-31.8 ± 31.3 vs -14.0 ± 17.4 ; p (< 0.0001) ou à des vertiges (-24.5 ± 27.0 vs -16.1 ± 20.6 ; p (< 0.01). Par contre l'amélioration de la qualité de vie est comparable quel que soit l'âge, le sexe, l'ancienneté des acouphènes, leur caractère uni ou bilatéral, permanent ou intermittent.

Opinion des médecins et des patients sur l'évolution des acouphènes

Les acouphènes sont améliorés chez 70 % des sujets (beaucoup ou considérablement améliorés 31 %, légèrement améliorés 39 %) selon les médecins, et chez 69 % d'entre eux (beaucoup ou considérablement améliorés 33.1 %, légèrement améliorés 35.9 %) de l'avis des patients eux-mêmes. L'opinion des médecins sur l'amélioration des acouphènes est bien corrélée avec l'amélioration de leur qualité de vie avec des variations du THI de -49.8 lorsqu'ils les jugent considérablement améliorés contre -5.2 lorsqu'il jugent leur évolution inchangée. Des résultats similaires sont relevés pour les opinions des patients avec des diminutions très similaires de -42.3 contre -6.6. Près des deux tiers des patients (61.8 %) sont satisfaits du traitement dont 35.9 % de manière importante ou très importante. On relève également une bonne corrélation entre le niveau de satisfaction et l'amélioration de la qualité de vie avec des améliorations de 49.4 points chez les sujets se déclarant très satisfaits contre 13.2 chez les sujets moyennement satisfaits et 6.2 points chez les sujets pas satisfaits du tout.

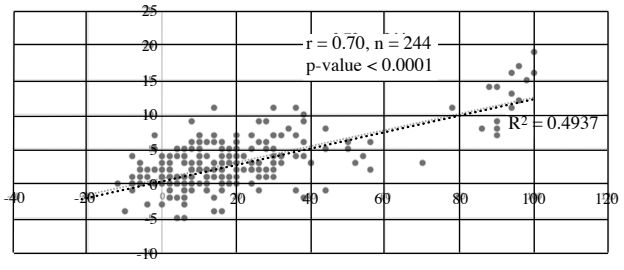
Tolérance du produit

Neuf sujets soit 2.8 % de l'ensemble de ceux ayant pris au moins une fois Audistim® ont reporté un total de



X = Amélioration du score THI entre M0 et M3
Y = Amélioration du score MSP-9 entre M0 et M3

Fig. 3 : Corrélation entre l'amélioration de la qualité de vie (score THI) et l'amélioration du stress (score MSP-9).



X = Amélioration du score THI entre M0 et M3
Y = Amélioration du score PSQI entre M0 et M3

Fig. 4 : Corrélation entre l'amélioration de la qualité de vie (score THI) et l'amélioration du sommeil (score PSQI).

11 événements indésirables parmi lesquels 5 étaient de nature digestive. Aucun des événements indésirables rapportés n'a été jugé attribuable à la prise d'Audistim® par les médecins.

DISCUSSION

L'acouphène est un symptôme fréquent, très banal mais parfois lourd, soit par son retentissement, soit par sa cause. C'est la première difficulté : en fixer la gravité. La seconde est de proposer le traitement adéquat, de la prise en charge dite «mentale» (information, thérapie comportementale et cognitive, sophrologie…) à une solution chirurgicale en passant par les médicaments psychotropes. En pesant le rapport bénéfice/risque il est utile de disposer dans les propositions thérapeutiques d'une supplémentation telle que Audistim®.

En effet, la situation des personnes souffrant d'acouphènes est aujourd'hui encore pour certaines particulièrement difficile à vivre. Les études et recommandations en vigueur s'accordent pour indiquer que ces troubles sont particulièrement fréquents, altèrent considérablement la qualité de vie et ont des retombées économiques importantes. Les études épidémiologiques pour l'Europe et les États-Unis d'Amérique [15] montrent que comme dans le sondage Ipsos [1] cité dans l'introduction, environ 1/4 de l'ensemble de la population a éprouvé au moins une fois des acouphènes, et que 10 à 15 % les ressentent de manière chronique. Sur le plan économique, les acouphènes coutent chers non seulement à l'assurance maladie en termes de soins et de services médicaux mais également en termes d'arrêt de travail. Quant aux entreprises, elles supportent la perte de productivité au travail liée aux difficultés de concentration et à la fatigue résultant des troubles du sommeil [1].

Au sens de l'évidence-based médecine aucun des très nombreux traitements utilisés dans cette indication qu'ils soient des médicaments, des techniques chirurgicales, physiques, psychothérapiques ou des suppléments nutritionnels n'a démontré de manière incontestable un effet. Ceci s'explique sans doute à la fois par l'absence d'efficacité de certains de ces traitements mais aussi par la difficulté pour la plupart des traitements utilisés dans ce domaine de conduire des essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo qui constituent le Gold standard de l'évaluation [1, 16]. Concernant les traitements alternatifs et plus particulièrement les recommandations de l'académie américaine d'ORL [16] comportent une analyse détaillée des principaux produits utilisés dans ce domaine à savoir le Ginko Biloba, la mélatonine, et le zinc et bien que ces recommandations concluent qu'ils ne peuvent aujourd'hui être officiellement recommandés, comme d'ailleurs l'ensemble des médicaments utilisés, elles citent l'existence de nombreuses études positives pour chacun d'entre eux. Ces recommandations soulignent également la mauvaise tolérance des médicaments.

Face à cette situation, les suppléments nutritionnels et la phytothérapie restent une option thérapeutique. Quant à l'efficacité la combinaison de plusieurs principes actifs naturels plutôt que d'un seul est une démarche intéressante et susceptible de potentialiser l'effet du produit. Pour cette raison Audistim® comporte de l'aubépine qui à une action protectrice capillaire pour la circulation de l'oreille interne, du Ginkgo Biloba pour la microcirculation périphérique. Récemment, un article de Von Boetticher a examiné et évalué 19 études cliniques portant sur les effets d'un extrait de Ginkgo biloba sur les acouphènes [3]. Les résultats de huit de ces études contrôlées portant sur des acouphènes avec une insuffisance cérébrovasculaire ou avec d'autres désordres ont montré pour une grande part la supériorité du traitement avec le ginkgo biloba sur le placebo ou d'autres médicaments sur des périodes allant d'un à trois mois [3]. La mélatonine avant le coucher contribue à réduire le temps d'endormissement [4] et la mélisse agit sur la qualité du sommeil. L'Eschscholzia agit sur le stress psychologique et le zinc contribue à une fonction cognitive normale comme l'indique l'Agence Européenne de la Sécurité Alimentaire dans les allégations de santé qu'elle reconnaît officiellement [5]. Les résultats de cette étude observationnelle conduite chez des médecins ORL sont quantitativement significatifs tant au niveau de l'amélioration de la qualité de vie des personnes, que de leur stress et de leur sommeil apportant satisfaction à plus des deux tiers d'entre eux. Il est bien-sûr légitime et classique de souligner les limites des conclusions issues des études observationnelles mais l'étude des corrélations très positives entre amélioration de la qualité de vie, du sommeil et du stress renforcent leur valeur. Il en est de même pour des analyses montrant des augmentations significatives de l'amélioration de la qualité de vie en fonction des degrés d'appréciation et de satisfaction des sujets. De même, il est à souligner que l'amélioration de la qualité de vie est plus importante lorsque les acouphènes sont associés à des migraines ou à des vertiges ce qui est en cohérence avec les modes d'actions possibles de plusieurs des composant d'Audistim® [3-5, 16]. On soulignera également que ces évaluations en termes d'améliorations de la qualité de vie, du sommeil et du stress au travers de questionnaires dûment validés sont une approche plus globale des acouphènes que de tenter des mesures spécifiques de ces derniers et ce d'autant plus, qu'en raison notamment de phénomènes d'adaptation, il n'existe pas forcément une corrélation linéaire entre l'intensité des acouphènes et la gêne provoquée. Il est souhaitable bien sûr que cette étude soit complétée par un essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo. Grâce à cette étude observationnelle de grande envergure, cet essai ne sera pas conduit comme souvent sur des hypothèses a priori mais sur des résultats tangibles qui témoignent de l'efficacité attendue d'Audistim® et qui indiquent les critères et la taille de l'effet pouvant être retenu dans un essai clinique. Un autre élément en faveur des ingrédients qui le composent est leur bonne tolérance.

CONCLUSION

La composition originale d'Audistim® associant plusieurs ingrédients actifs traditionnellement utilisés pour lutter contre les acouphènes induit des améliorations nettes de la qualité de vie, du stress et du sommeil des sujets éprouvant des acouphènes et suscite leur satisfaction sans le risque d'événements indésirables que peuvent présenter les médicaments (comme les psychotropes) régulièrement utilisés dans cette indication.

Bibliographie

1. IPSOS. Enquête auprès de la population française sur le phénomène des acouphènes. *Communication. 17ème édition de la Journée Nationale de l'Audition.* 2014 Mars.
2. ASSOCIATION FRANCE ACOUPHENES. *Données non publiées.* 2013
3. VON BOETTICHER A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: Systematic review. NEUROPSYCHIATR DIS TREAT. 2011;7: 441-447.
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to melatonin and alleviation of subjective feelings of jet lag (ID 1953), and reduction of sleep onset latency, and improvement of sleep quality (ID 1953) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA JOURNAL. 2010;8(2):1467.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and function of the immune system (ID 291, 1757), DNA synthesis and cell division (ID 292, 1759), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 294, 1758), maintenance of bone (ID 295, 1756), cognitive function (ID 296), fertility and reproduction (ID 297, 300), reproductive development (ID 298), muscle function (ID 299), metabolism of fatty acids (ID 302), maintenance of joints (ID 305), function of the heart and blood vessels (ID 306), prostate function (ID 307), thyroid function (ID 308), acid-base metabolism (ID 360), vitamin A metabolism (ID 361) and maintenance of vision (ID 361) pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from European Commission. EFSA JOURNAL. 2009;7(9):1229.
6. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. 2001;L/21/34.
7. EPSTEIN M on behalf of ISPE. *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2005;14:589-95.
8. NEWMAN CW, JACOBSON GP, SPITZER JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG. 1996;122:143-8.
9. LEMYRE L, TESSIER R, FILLION L. Mesure du stress psychologique (M.S.P.) : manuel d'utilisation. *Québec, Qué : Éditions Behaviora Inc*. 1990.
10. BACKHAUS J, JUNGHANNS K, BROOCKS A, RIEMANN D, HOHAGEN F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. J PSYCHOSOM RES. 2002 Sep;53(3):737-40.
11. GUY W. Clinical Global Impression. *In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD*. 1976.
12. MORISKY DE, GREEN LW, LEVINE DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. MED CARE. 1986;24:67-74.
13. NERI G, DE STEFANO A, BAFFA C, KULAMARVA G, DI GIOVANNI P, PETRUCCI G, POLIANDRI A, DISPENZA F, CITRARO L, CROCE A. Treatment of central and sensorineural tinnitus with orally administered Melatonin and Sulodexide: Personal experience from a randomized controlled study. ACTA OTORHINOLARYNGOL ITAL. 2009 Apr;29(2):86-91.
14. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the Protection of Individuals with Regard to the Processing of Personal Data and on the Free Movement of Such Data. OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. 1995: L281/31.
15. HESSE G. Evidence and evidence gaps in tinnitus therapy. GMS CURRENT TOPICS IN OTORHINOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY. 2016;15.
16. TUNKEL DE, BAUER CA, SUN GH, ROSENFELD RM, CHANDRASEKHAR SS, CUNNINGHAM ER JR, ARCHER SM, BLAKLEY BW, CARTER JM, GRANIERI EC, HENRY JA, HOLLINGSWORTH D, KHAN FA, MITCHELL S, MONFARED A, NEWMAN CW, OMOLE FS, PHILLIPS CD, ROBINSON SK, TAW MB, TYLER RS, WAGUESPACK R, WHAMOND EJ. Clinical practice guideline: Tinnitus. OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG. 2014 Oct;151(2 Suppl):S1- S40.

Audistim®

Whistling, ringing
Sifflements, bourdonnements
Difficult sleep
Sommeil difficile
Tiredness
Fatigue
Stress
Stress

AUDISTIM®, formule « double action » :

Jour : *(gélules blanches/rouges)*
Le Ginkgo Biloba participe à la microcirculation périphérique du sang et contribue à une bonne audition.
Le magnésium, les vitamines B6, B12 et la niacine (B3) contribuent à réduire la fatigue.
Le magnésium, les vitamines B6, B12, la thiamine (B1) et la niacine (B3) contribuent à des fonctions psychologiques normales (concentration, apprentissage, mémoire).

Nuit : *(gélules blanches/bleues)*
La mélatonine avant le coucher contribue à réduire le temps d'endormissement.
Une action sur la qualité du sommeil grâce à la mélisse.
L'Eschscholzia aide à faire face calmement au stress d'un style de vie actif.
Le zinc contribue à une fonction cognitive normale (concentration, apprentissage, mémoire et raisonnement, ainsi que la résistance au stress).

Conseils d'utilisation :
2 gélules par jour, 1 le matin (jour), 1 le soir (nuit, 30 minutes à 1 heure avant le coucher).
Il est impératif de poursuivre l'utilisation initiale pendant un minimum de trois mois afin d'observer les résultats escomptés. Prolonger ensuite pour obtenir une continuité des bienfaits.

Jour

INGRÉDIENTS	mg/gel	vnr*/gel
Extrait d'Aubépine	37,5	
Extrait Ginkgo Biloba	31.5	
L-Théanine	50	
Magnésium	75	20%
Niacine	16	100%
Quercétine	25	
Thiamine	1.1	100%
Vitamine B6	1.4	100%
Vitamine B12	2.5µg	100%

Nuit

INGRÉDIENTS	mg/gel	vnr*/gel
Poudre d'Eschscholzia	40	
Extrait de Mélisse	60	
Extrait Ginkgo Biloba	31.5	
Magnésium	37.5	10%
Mélatonine	1	
Tryptocétine ®	65	
Zinc	10	100%

* Valeurs Nutritionnelles de Référence

AUDISTIM®, "dual-action" formula:

Day: *(white/red capsules)*
Ginkgo Biloba aids the blood's peripheral microcirculation and helps maintain good hearing.
Magnesium, vitamins B6, B12 and niacin (B3) help reduce fatigue and tiredness.
Magnesium, vitamins B6, B12, thiamine (B1) and niacin (B3) contribute to normal mental function (concentration, learning, memory).

Night: *(white/blue capsules)*
Melatonin before bedtime helps reduce the time taken to fall asleep.
An action on sleep quality thanks to lemon balm.
California poppy extract makes it easier to cope with the stress of a busy lifestyle.
Zinc contributes to normal cognitive function (concentration, learning, memory and reasoning, as well as resistance to stress).

Instructions for use:
2 capsules per day, 1 in the morning (day), 1 at night (night, 30 minutes to 1 hour before going to bed).
It is essential to continue the first course for at least three months to achieve the desired results. Treatment may then be prolonged for continued benefits.

Day

INGREDIENTS	mg/gel	NRVs*/capsule
Hawthorn extract	37,5	
Ginkgo Biloba	31.5	
L-Theanine	50	
Magnesium	75	20%
Niacin	16	100%
Quercetin	25	
Thiamine	1.1	100%
Vitamin B6	1.4	100%
Vitamin B12	2.5µg	100%

Night

INGREDIENTS	mg/gel	NRVs*/capsule
California poppy extract	40	
Lemon balm extract	60	
Ginkgo Biloba	31.5	
Magnesium	37.5	10%
Melatonin	1	
Tryptocétine ®	65	
Zinc	10	100%

* Nutrient Reference Values

/// AUDISTIMPHARMA - BP 30026. 33601 Pessac - 0033 5 56 69 13 84 - www.audistimpharma.com