

TRAITEMENT DES ACOUPHENES ET SERIOUS GAME

I Introduction

Les acouphènes représentent une plainte de plus en plus fréquente des patients venant consulter en Otoneurologie. « J'ai un sifflement permanent dans une oreille qui m'empêche de me concentrer... la qualité de mon sommeil est entravée... je ne peux plus me lire... j'ai des accès d'angoisse et des crises de panique ». Telles sont les principaux propos des patients lorsque le médecin les interroge. Ces plaintes sont bien identifiées et détaillées dans un questionnaire appelé « tinnitus handicap inventory ». Ce questionnaire donne un score de souffrance et permet de suivre l'évolution d'un éventuel traitement de type prothétique, comportemental ou moléculaire.

Les acouphènes peuvent être d'origine périphérique ou centrale et leur type peut varier selon la pathologie en cause. Nous ne parlerons ici pas des acouphènes relatifs à un hydrops cochléaire ou une maladie de Meniere qui résulte d'une hyperpression du liquide endolymphatique au niveau de la cochlée et qui se traduisent par des bourdonnements des chuintements dans les fréquences graves (250Hz à 500 Hz). Nous centrerons notre propos sur les acouphènes relatifs à la perception de sons aigus allant du 4000 Hz au 10 000 Hz souvent associés à une perte auditive d'amplitude variable sur les fréquences aigues. Nous décrirons le mécanisme physiopathologique actuellement retenu avant de décrire les principales thérapies proposées.

Ce projet a deux objectifs :

- Proposer un nouveau traitement qui pourrait diminuer l'intensité des acouphènes et la souffrance engendrée par ces derniers.
- Concevoir une application ludique de type serious game donnant envie au patient de subir le traitement trois fois par jours.

II Acouphenes et surdité

II.1 Contexte

Toute surdité unilatérale de type périphérique, quelle que soit son origine virale, traumatique ou vasculaire est associée chez les patients à des acouphènes. Les traumatismes sonores lèsent souvent l'épithélium sensoriel au sein de l'organe de de Corti.

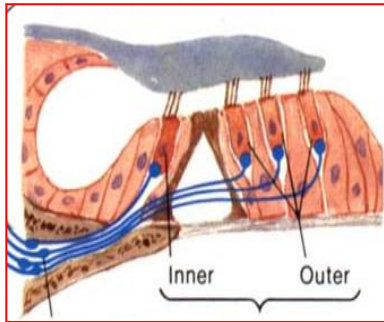


Figure 1 : L'épithélium neurosensoriel auditif est constitué de cellules de type Interne (CCI) et externe (CCE)

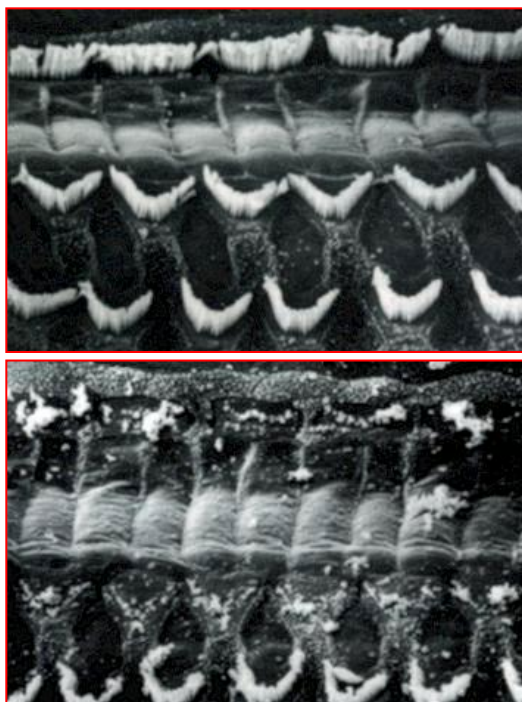


Figure 2

- en haut cellules ciliées avant lésion sonore
- en bas après un traumatisme sonore

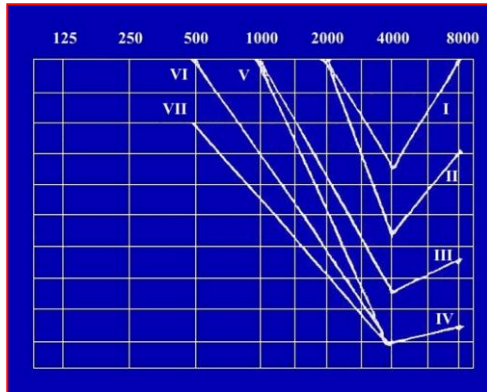


Figure 3 : Perte auditive en fonction du traumatisme sonore. Ces traumatismes sonores induisent des pertes auditives sur différentes bandes fréquentielles en fonction de leur gravité et peuvent être source d'acouphènes.

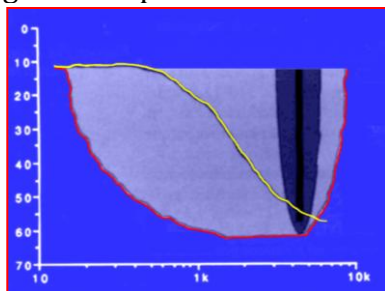


Figure 4 Spectre fréquentiel de l'acouphène après traumatisme sonore

En effet, le système auditif est un système complexe, qui fonctionne **de façon tonotopique et de façon unimodale** (Talavage TM et al 2004). Ainsi il existe, de la cellule ciliée sensorielle périphérique au cortex en passant par les relais thalamiques et du colliculus supérieur, des voies dévolues au traitement de chaque bande fréquentielle, allant du 125 au 10 000 Hz .

Les neurones auditifs ne traitent que l'information sonore. Lorsqu'il existe un déficit perceptif unilatéral sur les fréquences aiguës, que celui ci soit de faible ou de moyenne amplitude, les neurones corticaux traitant les sons sur ces plages de fréquence sont en partie déafférentés. Ils ne sont plus stimulés comme ils l'étaient avant la perte auditive. Il s'en suit une **modification de leurs propriétés de membrane et souvent une levée de l'inhibition impliquant les récepteurs glycinergiques et Gabaergiques** (Argence 2006, 2008),

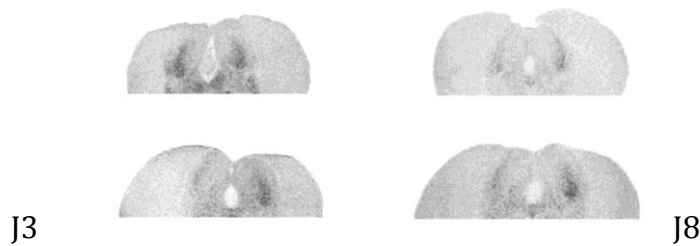


Figure 5 diminution de l'expression de l'ARNm codant pour la sous unité GLY alpha 1 à J1 J3 et J8 après la lésion cochléaire unilatérale chez le rat

Cette asymétrie glycinergique et Gabaergique induit une hyperactivité neuronale au niveau du colliculus et des aires corticales. De plus, la lésion induit un changement de la tonotopie corticale (Melcher et al 2000).

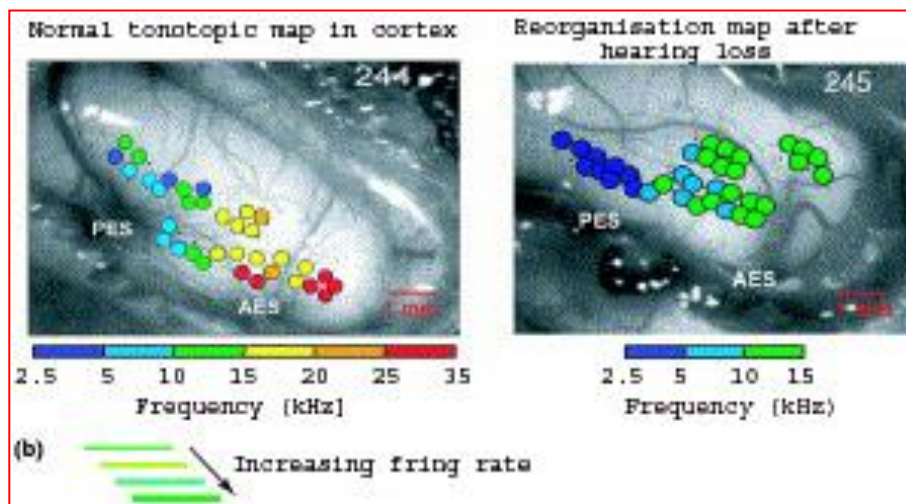


Figure 5 : après traumatisme sonore, l'organisation tonotopique du cortex change de sorte que les neurones corticaux répondant aux fréquences aiguës (région de la perte sonore) répondent aux fréquences voisines non affectées par le traumatisme.

Cette hyperactivité neuronale au niveau cortical va se traduire par la perception d'un son. Les acouphènes ont ainsi été comparés à la douleur du membre fantôme après amputation. Plusieurs années après la perte du membre, le patient perçoit des douleurs au niveau du membre qu'il n'a plus. Les études en IRM fonctionnelle ont montré que les neurones recevant les entrées sensorielles du membre manquant étaient devenues hyperactifs et que cette hyperactivité était perçue comme une douleur. Il en est de même de toutes les modalités sensorielles excepté le système vestibulaire. Une stimulation calorique ou galvanique des cellules vestibulaires de l'oreille interne va être ressentie par le patient comme une rotation dont il pourra décrire le sens. Cependant, à l'inverse du système auditif, le système vestibulaire est dès le premier relai central, plurimodalitaire : les noyaux vestibulaires reçoivent des entrées visuelles, proprioceptives ou vestibulaires. Surtout, il existe une redondance des informations

sensorielles (proprioceptive, visuelle et vestibulaire) liés aux informations de mouvement, qui débutent dès la première synapse centrale avec une redondance au niveau des noyaux vestibulaires, du thalamus et des aires corticales. Ainsi, la perte d'un vestibule n'entraînera jamais à long terme une hyperactivité corticale source de sensation rotatoire (vertige permanent incompatible avec la vie) car les synapses laissées vacantes au niveau cortical vont être réoccupées par les neurones visuels et/ou proprioceptifs et/ou vestibulaires contralatéral.

Les études expérimentales chez l'animal ont montré les changements au niveau de l'inhibition, en particulier au niveau du colliculus inférieur : augmentation des synapses gabaergiques et glycinergiques (Argence M. et al 2006, 2008) et du cortex auditif après cochlectomie unilatérale. Chez l'Homme, l'hyperactivité corticale a été montrée en IRMf chez les patients souffrant d'acouphènes. L'origine des acouphènes n'est donc plus à démontrer (Jacobson, Jastrebof, Willott, Irvine 2007, 2010, Roberts et al 2010).

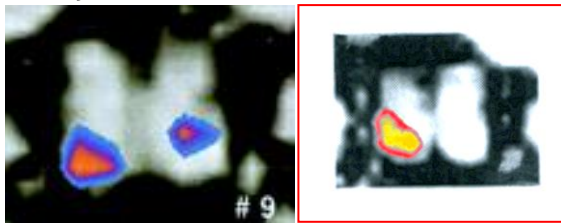


Figure 6 : Activité du colliculus inférieur en réponse à un son chez le sujet normal (en haut) et acouphénique (en bas) (Melcher et al 2000)

II.2 Acouphènes et traitement

Actuellement, il n'existe pas de traitement satisfaisant des acouphènes.

Les médications sont pour la plupart inefficaces et non dénuées d'effets secondaires : antiépileptiques, antidépresseurs, anxiolytiques. Elles induisent aussi une modification de l'attention sélective. Le patient entendra peut-être moins son acouphène mais il ne pourra toujours pas se concentrer, ce qui n'est pas le but recherché.

Les médecines comportementales, sophrologiques aident le patient à détourner son attention de ses acouphènes mais les acouphènes restent présents. Les patients peuvent néanmoins alléger la charge mentale augmentée du fait de la prise en charge de ce bruit insolite.

Les prothèses auditives lorsque la perte auditive est moyenne ou sévère sur les fréquences médium (500 Hz à 2000 Hz), ont un effet bénéfique sur les acouphènes. Cependant actuellement, il n'existe, aucune aide auditive permettant de traiter une perte sur les hautes fréquences 4000 Hz à 8000 Hz. Les amplificateurs actuels entraînent une déformation métallique des sons perçus, qui paraît intolérable pour le patient.

Des stimulations sonores de différent type ont montré la suppression des acouphènes ([Reavis KM et al 2012](#), [Sweeton 2010](#), [Barros Suzuki 2015](#))

Les implants cochléaires en cas de cophose (surdité unilatérale totale) suppriment les acouphènes dans tous les cas (Ito 1997, Ruckenstein et al 2001, Miller 2001 Ryugo et al 2005).

II.3 Hypothèse de travail

Nous proposons de stimuler par voie périphérique les neurones auditifs corticaux déafférentés.

Nous supposons que la stimulation trois à quatre fois par jour de ces aires corticales déafférentés permettra une réduction de l'intensité de l'acouphène perçu voire sa disparition chez les patients dont la perte auditive n'est pas totale (Illing, R.B. 2001). Sur le plan expérimental, la stimulation du nerf auditif après cochléectomie chimique réduit les changements neurochimique concernant les récepteurs excitateurs et inhibiteurs au niveau du colliculus inférieur (Argence et al 2008).

L'inconvénient du traitement à tester est qu'il s'adresse à des jeunes n'ayant pas la patience de subir des traitements journalier (trois à cinq fois par jours, traitement sonore de cinq minutes).

Pour contourner ce problème, nous proposons de concevoir un jeu vidéo autour du traitement et de mesurer sont efficacité en termes thérapeutique.

III Serious game

La problématique est de proposer un traitement suffisamment ludique pour être sûr qu'il soit suivi. Les serious game empruntent au jeu vidéo des ressorts permettant de maintenir l'intérêt du joueur comme le game play, le côté interactif, le design 3D, l'esprit de compétition, les scores etc.

Un game play ayant fait ses preuves est celui utilisé dans les jeux vidéo de type FPS First Player Shooter (Call of Duty, Far Cry, Battlefield...). Il consiste à demander au joueur de viser et détruire des cibles en mouvement sachant que plus il en détruit en un temps limité, plus il est susceptible de passer d'un niveau de difficulté à un autre, l'objectif étant d'atteindre le dernier niveau. La difficulté dans notre projet est de marier l'écoute du son à la capacité à détruire des cibles en mouvement.

Nous proposons de localiser les cibles dans un environnement de réalité virtuelle 3D complète mariant la 3D à la fois au niveau de l'image mais également au niveau du son.

III.1 Scène 3D

L'environnement Unity est connu pour sa capacité à être supporté par plusieurs plateformes (WebGl, Ios, Android, Windows, Mac...). L'objectif étant de couvrir un public

le plus large possible, il est en effet essentiel d'être capable de créer un jeu portable sur tablette, PC, téléphone mobile et quel que soit le système d'exploitation. C'est sous Unity que les premiers jeux virtuels ont été proposés avec Oculus Rift avec le succès que l'on connaît.



Figure 1 : Oculus Rift

L'inconvénient d'Oculus Rift est son prix (déploiement commercial dans quelques mois autour de 700€), incompatible avec notre souhait de permettre au plus grand nombre de profiter du traitement. Samsung propose un produit comparable en permettant à l'utilisateur d'utiliser son propre smartphone baissant de façon drastique les coûts (autour de 100€)



Figure 2 : Samsung Gear donnant la possibilité d'insérer son smartphone en lieu et place de l'écran de l'Oculus Rift.

Il existe même des supports en carton avec lentilles permettant d'insérer son smartphone pour une somme dérisoire (moins de dix euros).



Figure 3 : un casque de réalité augmentée grand public en carton.

Toute l'intelligence se trouve donc dans le soft exécuté par le smartphone. Nous proposons dans ce projet de développer notre jeu sur UNity pour Android et de le visualiser au moyen d'un casque de réalité virtuel tel que celui de la figure 3.

III.2 Son 3D

L'objectif est de pouvoir localiser les sons dans l'espace 3D du jeu virtuel. Lorsque la personne tourne la tête et qu'elle est immergée dans un casque de réalité virtuel, les objets restent localisés dans l'espace 3D virtuel et c'est le point de vue de l'utilisateur qui change. Autrement dit si un objet est sur la droite et que la personne décide de se tourner vers la gauche, elle ne voit plus cet objet qui est derrière elle mais une autre partie de la scène. Il est très difficile d'obtenir le même effet avec un son. La seule technologie d'encodage d'un tel son est le binaural, encore très peu utilisé et bien souvent que dans les laboratoires de recherche.

Encodage binaural.

Avant d'arriver à notre tympan, un son est filtré par notre oreille et notre crâne. L'atténuation des différentes fréquences dépend de la morphologie spécifique de l'auditeur et de l'origine spatiale du son. En se basant sur les caractéristiques du son filtré et de leur différence entre les deux oreilles, notre cerveau est capable d'estimer la provenance 3D du son.

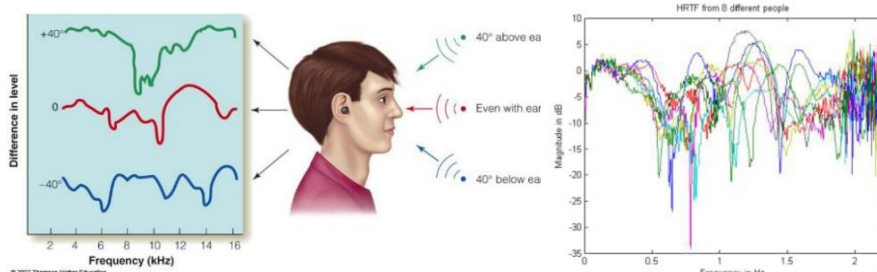


Figure 4 : A gauche : illustration représentant la variation des filtres acoustiques en fonction de la position des sources sonores. A droite : représentation des filtres acoustiques de 8 personnes différentes pour une direction donnée.

Le réalisme de l'expérience au casque du son 3D ou binaural dépend beaucoup de la pertinence du modèle acoustique de l'oreille qui est utilisé. Or, comme ce modèle dépend lui-même fortement de la morphologie de l'oreille et de la tête de chacun, il a besoin d'être adapté pour chaque auditeur afin d'être réellement efficace. Si l'on avait l'oreille de quelqu'un d'autre, on entendrait les sons à des endroits différents ou moins bien identifiés. En effet, la différence inter-individus des filtres acoustiques est très importante.

L'acquisition des filtres acoustiques d'un individu (ou HRTF Head-Related Transfer Functions) requiert aujourd'hui un procédé extrêmement lourd qui dure plus d'une heure et nécessite un équipement complexe installé dans une chambre sourde.

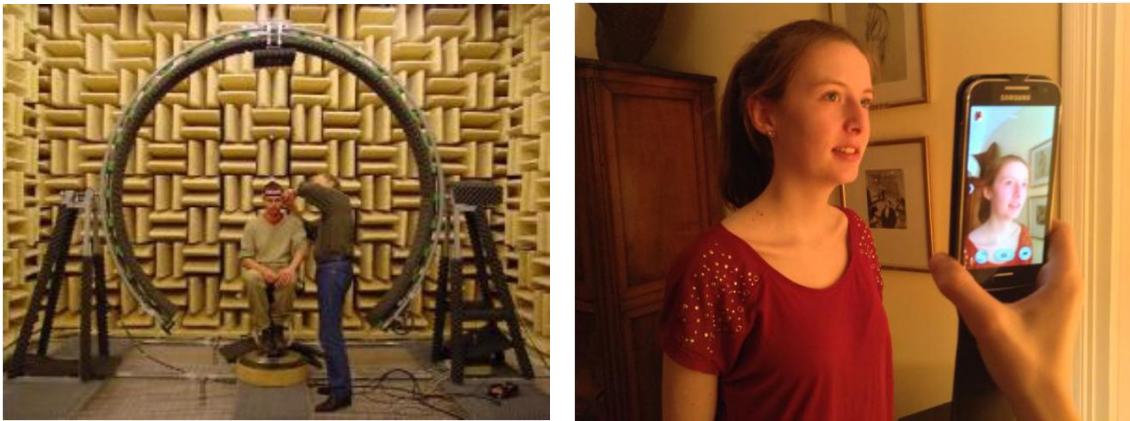


Figure 5. A gauche : système de capture des filtres acoustiques personnel dans une chambre sourde. A droite : système de capture des filtres acoustiques personnels proposé et basé sur une prise d'images par smartphone.

3D Sound Labs est une startup dont l'activité principale est la vente de casque audio bas coût permettant une écoute binaurale. Pour ce faire elle utilise un modèle moyen d'oreille dont elle exploite les HRTF afin d'immerger l'auditeur dans une véritable ambiance sonore immersive 3D. A l'heure actuelle cette société commercialise un SDK sous Unity (software permettant de positionner des sources audio en mouvement autour de l'utilisateur) qui nous donnerait la possibilité d'associer des cibles en mouvement dans le jeu à des sons particuliers (ceux associés aux neurones auditifs corticaux déafférentés) à plus ou moins grande intensité. L'utilisateur, pour pouvoir détruire une cible qui serait mouvante autour de lui, la localiserait dans l'espace 3D virtuel à partir du son, tournerait la tête et la fixerait dans son viseur quelques secondes avant qu'elle n'explose. Ainsi l'attention du joueur (il devra se servir de sa capacité à localiser la source d'un son rapidement) sera maximale, son intérêt étant d'abattre le plus de cibles possibles pour passer à un niveau supérieur ou la forme, la complexité des sons et le game play évoluerait.

Personne dans le monde de la recherche n'est encore capable de personnaliser l'écoute binaurale de façon simple (sans utiliser le coûteux dispositif illustré à gauche dans la figure 5). 3D Sound Labs est en train d'expérimenter un autre dispositif, beaucoup plus

léger, qui consiste à photographier sous plusieurs angles l'oreille de l'utilisateur (image de droite, figure 5) afin d'en déduire les HRTF. Néanmoins il s'agit d'un programme de recherche non encore abouti mais qui le sera probablement dans un an ou deux.

En ce qui concerne le projet présenté dans ce dossier, nous scannerons les oreilles des participants afin d'avoir un modèle 3D de leurs oreilles : il sera alors possible de calculer leurs HRTF par BEM (méthode des éléments finis) [ref]. Ainsi nous réaliserons les tests selon le protocole explicité ci-après et s'ils s'avèrent pertinents il sera possible de déployer notre outil dans le grand public au moyen des outils réalisés par 3D Sound Labs pour produire les HRTF.

IV Protocole de test et planning

Nous proposons l'étude pilote suivante sur une cohorte de patients (n=30, 15 acouphènes droit et 15 acouphènes gauche) souffrant d'acouphènes **unilatéraux** bien identifiés – détermination du seuil, de leur fréquence, de leur texture. Les patients souffrant d'acouphènes relatifs à une surdité profonde ou à une maladie de Meniere seront exclus de l'étude. La surdité doit concerner les fréquences aiguës de 3000 à 8000 HZ.

Une cohorte témoins de patients de même âge souffrant d'acouphènes sera suivie de la même façon mais les sons ne seront pas délivrés sur la bande fréquentielle de leurs acouphènes. Ceci nous permettra de lever les effets placebo.

Chaque patient aura avant tout traitement par notre système :

- Un questionnaire tinnitus handicap inventory
- Un audiogramme tonal et vocal
- Une absence d'autre pathologie associée (diabète, hyperthyroïdie, dépression)
- La bande fréquentielle de leur acouphène sera recherchée avec précision. L'acouphène est souvent sur la fréquence voisine de celle où a lieu la perte auditive
- Un examen vestibulaire normal
- Une IRM cérébrale centrée sur le nerf auditif en cas de suspicion de schwannome vestibulaire
- Des potentiels évoqués auditifs

Ils seront revus tous les quinze jours et seront contactés par téléphone toutes les semaines pour s'assurer de la bonne utilisation de notre système.

Un audiogramme, la détermination de l'acouphène et un THI seront fait et ce pendant trois mois.

Le dernier bilan aura lieu au troisième mois.

Aucun médicament ne sera donné en parallèle afin de simplifier l'analyse de l'étude.

Le planning proposé est le suivant

Sp1 : FAST, 3D Sound Labs

Conception du jeu. Il s'agit de définir le game play, les spécifications des plugins 3D Sound Labs (pour gérer le son 3D) et objets graphiques définis dans Unity.

Sp2 : FAST (CentraleSupélec)

Mise au point des signaux sonores. Il s'agira ici de concevoir les signaux émis autour des fréquences aigues ayant subie une perte significative. En particulier il faudra étudier l'opportunité de modifier dans le temps les HRTF afin de simuler un déplacement léger de la source sonore associée à la perte auditive. **A expliquer peut-être un peu plus dans le corps de la proposition**

Sp3 : Dynamixyz

Réalisation du jeu en sous-traitance selon le cahier des charges émis dans Sp1.

Sp4 : FAST (CentraleSupélec), Cognac-G

Premiers tests d'usage, confrontation avec le corps médical.

Sp5 : Cognac-G

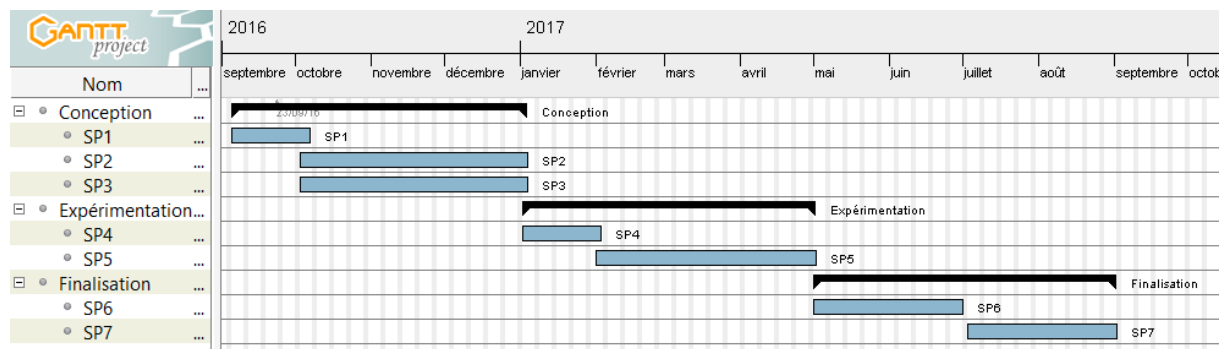
Expérimentation selon le protocole explicité.

Sp6 : FAST (CentraleSupélec), Cognac-G

Dépouillement et analyse des résultats, remarques des utilisateurs et du corps médicale.

Sp7 : FAST (CentraleSupélec),

Prise en compte des analyses issues de Sp6 pour modifier le game play et la production des signaux sonore et proposer une seconde version.



V Conclusion

Nous espérons qu'en stimulant régulièrement et de façon ludique les patients acouphéniques au niveau de la zone du scotome auditif qui peut comprendre plusieurs fréquences, nous arriverons à lever les changements neurochimiques ayant été générés par la perte auditive et les changements des propriétés de réseaux des voies corticales auditives et ainsi supprimer le son anormalement perçu en l'absence de toute source sonore. Le but à terme est de redonner au patient toutes ses facultés et en particulier celles liées à l'attention sélective, fondamentales à la réflexion et la méditation, améliorer le sommeil et diminuer le stress, tous ces effets secondaires étant bien connu comme des facteurs précipitant le vieillissement.

Rappeler caractère innovant :

la concurrence : réalité virtuelle avec son binaural mais utilisent une oreille moyenne, raison pour laquelle les résultats sont peu concluants : nous utilisons les HRTF de l'utilisateur en anticipant sur les résultats de recherche d'une startup française concernant la personnalisation de l'écoute binaurale pour le déploiement de notre jeu. Traitement des acouphènes : le traitement que nous proposons n'a pas d'équivalent mondial actuellement.

VI Bibliographie

Argence M., Saez M., Sassu R., Vassias I., Vidal P.P., de Waele C. Modulation of inhibitory and excitatory synaptic transmission in rat inferior colliculus after unilateral cochleectomy: An in situ and immunofluorescence study. *Neuroscience*. 2006;

Argence Meritxell, Isabelle Vassias, Lubin Kerhuel, Pierre-Paul Vidal and Catherine de Waele Stimulation by cochlear implant in unilaterally deaf rats reverses the decrease of inhibitory transmission in the inferior colliculus 2008, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 28, pp. 1589–1602

[Barros Suzuki FA¹](#), [Suzuki FA²](#), [Yonamine FK²](#), [Onishi ET³](#), [Penido NO³](#). [Braz J Otorhinolaryngol](#). 2015 **Effectiveness of sound therapy in patients with tinnitus resistant to previous treatments: importance of adjustments.** Oct 16. pii: S1808-8694(15)00168-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.05.009.

Illing, R.B. (2001) Activity-dependent plasticity in the adult auditory brainstem. *Audiol. Neurootol.*, 6, 319–345.

Irvine, D.R. 2000. Injury- and use-related plasticity in the adult auditory system. *J Commun Disord* 33, 293

Irvine, D.R. 2007. Auditory cortical plasticity: does it provide evidence for cognitive processing in the auditory cortex? *Hear Res* 229, 158-70.

Ito, J. 1997. Tinnitus suppression in cochlear implant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 701-3.

[Melcher JR¹](#), [Sigalovsky IS](#), [Guinan JJ Jr](#), [Levine RA](#). 2000 Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. [J Neurophysiol](#). Feb;83(2):1058-72.

Ruckenstein, M.J., Hedgepeth, C., Rafter, K.O., Montes, M.L. & Bigelow, D.C. (2001) Tinnitus suppression in patients with cochlear implants. *Otol. Neurotol.*, 22, 200–204.

Ryugo, D.K., Kretzmer, E.A. & Niparko, J.K. (2005) Restoration of auditory nerve synapses in cats by cochlear implants. *Science*, 310, 1490

[Talavage TM¹](#), [Serenio MI](#), [Melcher JR](#), [Ledden PJ](#), [Rosen BR](#), [Dale AM](#).

Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by progressions of frequency sensitivity. [J Neurophysiol](#). 2004 Mar;91(3):1282-96. Epub 2003 Nov 12.

[Reavis KM¹](#), [Rothholtz VS](#), [Tang Q](#), [Carroll JA](#), [Djalilian H](#), [Zeng FG](#). [J Assoc Res Otolaryngol](#). 2012 Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds. Aug;13(4):561-71. doi: 10.1007/s10162-012-0331-6. Epub 2012 Apr 19.

[Sweetow RW¹](#), [Sabes JH](#). [J Am Acad Audiol](#). Effects of acoustical stimuli delivered through hearing aids on tinnitus. 2010 Jul-Aug;21(7):461-73. doi: 10.3766/jaaa.21.7.5.

Jacobson, G.P., Ahmad, B.K., Moran, J., Newman, C.W., Tepley, N., Wharton, J. 1991. Auditory evoked cortical magnetic field (M100-M200) measurements in tinnitus and normal groups. *Hear Res* 56, 44-52.

Jastreboff, P.J., Brennan, J.F., Coleman, J.K., Sasaki, C.T. 1988. Phantom auditory sensation in rats: a animal model for tinnitus. *Behav Neurosci* 102, 811-22.

Miller, A.L. 2001. Effects of chronic stimulation on auditory nerve survival in ototoxically deafened animals. *Hear Res* 151, 1-14.

Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA 2010 Ringing ears : the neuroscience of tinnitus . *J neurosci* 10 45 : 14972

Wang, J., Salvi, R.J., Powers, N. 1996. Plasticity of response properties of inferior colliculus neurons following acute cochlear damage. *J Neurophysiol* 75, 171-83.

Willott, J.F., Lu, S.M. 1982. Noise-induced hearing loss can alter neural coding and increase excitability in the central nervous system. *Science* 216, 1331-4.

VI Annexe

VI.1 Les partenaires du projets

Cognac-G
A récupérer

CentraleSupélec
L'équipe FAST ...

3D Sound Labs
blablabla

Dynamixyz (sous-traitant)
blablabla