



**HAL**  
open science

# Hallucinations auditives verbales et langage intérieur dans la schizophrénie: traces physiologiques et bases cérébrales

Lucile Rapin

► **To cite this version:**

Lucile Rapin. Hallucinations auditives verbales et langage intérieur dans la schizophrénie: traces physiologiques et bases cérébrales. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT: . tel-00613573

**HAL Id: tel-00613573**

**<https://theses.hal.science/tel-00613573v1>**

Submitted on 4 Aug 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Ingénierie de la cognition, de l'interaction, de l'apprentissage et de la création ; Sciences cognitives**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Lucile RAPIN**

Thèse dirigée par « **Pascal PERRIER** » et  
codirigée par « **Hélène LOEVENBRUCK** »

préparée au sein du **Laboratoire GIPSA-lab (Dpt Parole & Cognition)**  
dans **l'École Doctorale de l'ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement**

# Hallucinations auditives verbales et trouble du langage intérieur dans la schizophrénie : traces physiologiques et bases cérébrales

Thèse soutenue publiquement le « **24 janvier 2011** »,  
devant le jury composé de :

**M., Nicolas, FRANCK**

Professeur des Universités, praticien hospitalier, Lyon, Président

**M., Frank, LAROI**

Chargé de cours, U. Liège, Rapporteur

**M., Pascal, BELIN**

Professeur des Universités, U. Glasgow, Rapporteur

**M., Todd, WOODWARD**

Assistant Professor, UBC Vancouver, Membre

**Mme, Marion, DOHEN**

Maître de conférences, INP Grenoble, Membre

**Mme, Hélène, LOEVENBRUCK**

Chargée de recherche, CNRS, Grenoble, Membre

**M., Pascal, PERRIER**

Professeur des Universités, INP Grenoble, Membre





## Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu ma directrice de thèse Hélène Løevenbruck sans qui vous ne liriez pas ces phrases. Je lui serais toujours reconnaissante d'avoir cru en moi, parfois plus que moi, dans un premier temps en stage de master 2 et ensuite en doctorat. Au-delà de ces indéniables compétences scientifiques, son soutien, son attention, sa générosité et son humanisme m'ont permis d'avancer et d'apprendre énormément. Les hallucinations auditives verbales et la schizophrénie m'étaient inconnues jusque là et grâce à elle, j'ai pu explorer ce domaine et aller au-delà des stéréotypes médiatiques. J'ai pu ainsi découvrir mon intérêt pour l'étude de patients pathologiques, plus spécifiquement ceux avec des maladies mentales. Plus récemment, c'est elle qui m'a poussé à candidater pour un poste-doctorat alors que mon intérêt vers la recherche diminuait. J'ai retrouvé la foi et eu le poste. Pour la confiance qu'elle a en moi, je la remercie vivement.

Je remercie également très fortement ma co-encadrante Marion Dohen qui au travers de nos nombreuses discussions et pauses m'a considérablement guidée et apporté tant au niveau scientifique qu'au niveau humain. Son intérêt et son investissement envers mon projet m'ont beaucoup touché et son intelligence m'époustouflera toujours.

Les mots ne seront jamais assez forts pour exprimer mon admiration, ma gratitude et ma reconnaissance envers ces deux personnes. Tout au long de ces années, elles ont su m'orienter dans ma démarche scientifique et ont su voir le côté positif quand les résultats eux ne l'étaient pas...

Leur rigueur scientifique associée à leur chaleur humaine ont rendu ce doctorat plaisant et agréable. Hélène, Marion, merci, thank you, gracias, grazie, danke et plus encore.

Je tiens aussi à remercier mon directeur « officiel » Pascal Perrier pour son intérêt pour mon projet et pour ces compétences immenses en matière de parole. Je ne le remercierai jamais assez pour ces éclaircissements sur les modèles de la parole, un concept obscur qui au cours des années m'est devenu limpide. Merci d'avoir lu mon manuscrit et d'avoir associé ton nom au mien au sein de publications.

Je voudrais grandement remercier Todd Woodward d'avoir pris un risque en acceptant de m'accueillir dans son laboratoire sur la base de quelques emails. Merci d'être si ouvert et de m'avoir permis de découvrir une si belle ville qu'est Vancouver. Ce fût un privilège de pouvoir partir, pendant ma thèse, apprendre et être formée dans un laboratoire étranger, spécialiste de la schizophrénie et de l'imagerie cérébrale. Grâce à lui, j'ai pu acquérir des compétences en méthodologie et mettre en avant une nouvelle technique d'analyse. Je peux aujourd'hui fièrement dire être la première européenne à avoir utilisé cPCA. J'espère pouvoir continuer à utiliser et diffuser cette méthode.

Mes remerciements vont également vers Pascal Belin et Frank Larøi qui ont accepté de lire mon manuscrit de thèse et de m'ont permis de le défendre. J'ai été très honorée de leur participation à ma soutenance et leur intérêt dans mes travaux. Leurs fructueuses suggestions m'aideront dans mes futurs projets scientifiques.

Ma gratitude s'adresse aussi à Nicolas Franck qui a bien voulu remplir le rôle de président du jury. Ce fût un privilège et un honneur d'avoir pu collaborer avec une personne si renommée dans le domaine des hallucinations dans la schizophrénie d'une part et si humaine et à l'écoute d'autre part.

Avant de continuer dans cette liste de remerciements, j'aimerais adresser mes plus grands remerciements aux participants aux expériences. C'est grâce à eux, que j'ai pu tester mes hypothèses et finalement écrire sur le sujet. Je tiens à remercier spécialement les patients qui m'ont accordé leur confiance et m'ont parlé de leur monde de souffrance mais aussi d'espoir. J'ai aimé les rencontrer et partager avec eux leurs expériences quotidiennes. Le contact avec eux m'a énormément appris et enrichie au niveau humain ; ils m'ont ouvert les yeux sur une autre façon de penser et de voir les choses.

Par ailleurs, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à l'ensemble des personnes qui ont participé à ce projet et entraîné son aboutissement réussi. Mircea Polosan, grâce à qui nous avons pu enregistrer des patients. J'ai beaucoup appris en l'observant interagir avec les patients, ses capacités d'écoute et de compréhension notamment. Je remercie Lionel Granjon pour ses compétences en Matlab, son aide et son implication. Je remercie Alain Arnal, Christophe Savariaux et Coriandre Vilain pour leur disponibilité et leurs compétences en dispositif expérimental et autres câblage. L'électricienne bricoleuse novice que je suis a particulièrement apprécié. Je souhaite remercier Marc Sato, Jean-Luc Schwartz et Monica Baciuc qui m'ont beaucoup apporté dans chacun de leur domaine de prédilection, l'IRMf, les statistiques et la mise en place de protocole, au service de la parole bien sûr. Je tiens également à remercier Nino Medves, Laurent Strazzaboschi et Christian Bulfone pour leur aide en informatique. Je leur suis très reconnaissante de leur disponibilité lorsque mon ordinateur faisait des siennes et ne voulait pas coopérer. Enfin, j'adresse de grands remerciements à Nadine Bioud qui m'a suivi administrativement tout au long de mon master et de ma thèse. Sa générosité et sa disponibilité ont facilité mes démarches et j'ai également pu apprendre quelques faits sur le FC Grenoble Rugby.

De l'autre côté de l'atlantique, j'ai également eu le plaisir de travailler avec des personnes très agréables. Je remercie John Paiement pour la mise en place, non sans embûches, d'une application informatique de la cPCA facile d'utilisation. Cette interface m'a fait gagner plusieurs heures. Je le remercie également pour sa disponibilité vis-à-vis des petits soucis informatiques du quotidien. Je remercie Sara Hughes et Sarah Flann pour leur

travail avec les patients et pour avoir pris en compte les requêtes spécifiques dues à mon projet. Leurs capacités de communication avec les patients et d'organisation d'emploi du temps et de données m'ont énormément servi.

Bien sûr, je pense à et remercie également mes collègues étudiants canadiens Paul, Jen, Katie Eva, Will et Liang pour m'avoir intégré dans le laboratoire et dans la ville de Vancouver qui m'était totalement inconnue. Je les remercie spécifiquement pour leur aide dans la compréhension de la technique de l'imagerie cérébrale.

Il est bien difficile de dire ce qu'aurait été ces trois ans sans le soutien et la sympathie des collègues de bureau. Merci à Clément, Krystyna, Olivier, Nico, Xavier, Julien, Mathieu, Amélie, Benjamin, Olga, Thomas, Nathalie pour les pauses café à rallonge, les sourires associés et les participations à mes expériences. Je suis très contente d'avoir partagé cette période de ma vie avec eux, les bons moments comme les coups de bourre. Je remercie spécialement Anahita et Maëva avec qui j'ai partagé le bureau face aux magnifiques montagnes de Belledonne. Le calme, la douceur et le professionnalisme d'Anahita m'ont aidé durant les premières années à dédramatiser et à poursuivre malgré les obstacles. Je remercie Maëva d'avoir été si compréhensive et patiente vis-à-vis de mon humeur peu joyeuse lors de la rédaction alors qu'elle venait d'arriver dans le bureau...

Je clos ses remerciements en rendant grâce à ma famille et à mes amis qui m'ont suivi depuis des années et me suivront encore pour bien d'autres. Merci à maman et papa d'avoir été si présents et si gentils. Savoir qu'ils me soutiennent coûte que coûte facilite grandement ma décision de vie à l'étranger. Merci à mes deux sœurs Delphine et Solène (et conjoints) qui me connaissent par cœur et me le rappellent si bien. Merci à ma nièce Céleste d'avoir eu un an le jour précédant ma soutenance et ainsi de m'avoir permis de décompresser en la regardant jouer et en la serrant dans mes bras. Merci à ma famille de cœur, Cathy, Marlène, Jérôme pour leur soutien sans faille, leur générosité et leur amour. Marlène, nos discussions sur la vie de doctorant et de chercheur m'apportent énormément. Je te remercie infiniment d'être là pour moi. Many thanks to the Nomura family for their support and encouragement in Vancouver and abroad.

Merci à mes copines : nos cafés, thés, apéros et virées shopping auront facilité cette période. Merci à mes copains pour m'avoir diverti et pousser à sortir quand l'appel de la couette se faisait trop fort.

Enfin un immense merci à Mike pour son amour et son soutien. En plus de son implication dans la conception des graphiques et images présentes dans le manuscrit, sa confiance, ses conseils et sa persévérance ont joué un grand rôle dans l'aboutissement de ce projet.



## Résumé

Les hallucinations auditives verbales (HAVs) sont des perceptions langagières en l'absence de stimuli externes appropriés. Elles sont un des symptômes les plus invalidants dans la schizophrénie. Parmi les grands types de modèles explicatifs, deux sont particulièrement intéressants : les modèles à origine perceptive, selon lesquels les voix entendues seraient dues à une imagerie mentale et des représentations auditives trop vives et les modèles à origine productive, selon lesquels la parole intérieure est perturbée de telle sorte que les propres pensées verbales du patient sont attribuées à un agent externe. Pour tester le versant moteur des modèles productifs, une expérience de recueil de traces oro-faciales lors des HAVs à l'aide de l'électromyographie de surface a été conduite auprès de patients schizophrènes. Les résultats montrent une tendance à l'augmentation de l'activité musculaire des orbiculaires de la bouche lors des HAVs par rapport à une condition de repos. Pour tester le versant cérébral des modèles, une expérience d'imagerie cérébrale par IRMf lors de tâches de génération de pensée verbale et de perception auditive a été menée auprès de sujets schizophrènes et sujets contrôles et a évoqué une hyper-activation d'un réseau impliquant le cortex temporal et le cortex cingulaire antérieur qui reste à confirmer. La caractérisation phénoménologique des HAVs vécues par les patients a montré que les HAVs diffèrent de la pensée intérieure typique en ce que les voix entendues peuvent être nombreuses et ne sont pas celle du patient lui-même. Ainsi aucun des deux types de modèles considérés isolément n'est satisfaisant pour expliquer les HAVs. Un modèle intégratif multidimensionnel est proposé qui permettrait de mieux rendre compte de la complexité des HAVs. Il existerait, chez les patients schizophrènes une prédisposition perceptive hyper-active couplée à un système de prédiction défaillant. Les deux dysfonctionnements seraient de plus modulés par des facteurs attentionnels, de stress et par un biais cognitif d'externalisation.

**Mots clés :** hallucinations auditives verbales, schizophrénie, langage intérieur, agentivité, modèles internes, sEMG, IRMf





## Abstract

Auditory verbal hallucinations (AVHs) are speech perceptions in the absence of pertinent external stimuli. They are one of the most disturbing symptoms of the schizophrenia pathology. Among the influential comprehensive models of AVHs, two are of interest: (1) models with a perceptual origin where the voices are due to increased vivid auditory mental imagery and (2) productive origin models where inner speech is disturbed in such a way that a patient's own verbal thoughts are attributed to an external agent. In order to examine the motor aspect of the productive models, an experiment focused on collecting oro-facial muscular traces during AVHs with surface electromyography was conducted on schizophrenia patients and control subjects. Findings have shown a trend towards an increase in muscular activity in the orbicularis muscles during AVHs for patients and during inner speech for controls compared to rest. In order to study the cerebral aspect of the productive models, an fMRI experiment was developed to investigate verbal thought generation and auditory perception in schizophrenia patients as well as in control subjects. Results suggest a hyper-activation of a network involving the temporal cortex and the anterior cingulate cortex; however this still needs to be confirmed. The AVHs phenomenology study showed that AVHs differ from "typical" inner speech in several ways including that there can be numerous voices with defined acoustic features diverging from one's own inner speech. A multidimensional integrative model is proposed to satisfactorily understand the scope of AVHs complexity. In schizophrenia patients, there would be a predisposed perceptual hyper-activity associated with a deficient prediction system, modulated by top-down factors and by an externalization bias.

**Keywords :** Auditory verbal hallucinations, schizophrenia, inner speech, agency, internal models, sEMG, fMRI



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I - Pourquoi hallucination et parole ?</b>	<b>5</b>
I.1 Hallucination et parole intérieure ?	5
I.2 Comment la parole marche	7
I.2.1 Parole et cerveau	7
I.2.2 Contrôle moteur de la parole	11
I.2.2.1 Modèle de Wolpert	11
I.2.2.2 Implémentation cérébrale : le modèle de Guenther	17
I.3 Modèle de la parole intérieure	19
<b>Chapitre II - Les hallucinations auditives verbales</b>	<b>23</b>
II.1 La schizophrénie	23
II.2 Les Hallucinations auditives verbales	27
II.2.1 Symptomatologie des HAVs	27
II.2.2 Les HAVs et le cerveau	29
II.2.2.1 Structure cérébrale anatomique	30
II.2.2.2 Activité fonctionnelle cérébrale	34
II.2.2.3 Description physiologique	38
II.2.2.4 Activité cognitive chez des patients souffrant d'hallucinations	41
II.3 Théories explicatives des HAVs	46
II.3.1 Imagerie mentale auditive trop vive	47
II.3.2 Modèles de Hoffman	48
II.3.3 Trouble de la mémoire de source	51
II.3.4 Trouble du suivi de soi	55
II.3.5 Modèles dérivés du modèle de Frith	62
II.3.6 Trouble de l'attribution de l'action	65
II.3.7 Synthèse	67
II.4 Problématique	70
<b>Chapitre III - Conséquences physiologiques des HAVs : données sEMG</b>	<b>73</b>
III.1 Les mécanismes de production de la parole	74
III.1.1 L'appareil phonatoire	74
III.1.2 Les muscles oro-faciaux	77
III.2 L'électromyographie de surface	79
III.2.1 Utilisation de l'EMG lors de la parole silencieuse, subvocale ou lors d'HAVs	80
III.2.1.1 Chez les patients schizophrènes	80
III.2.1.2 Chez les sujets sains	82

III.3 Objectif de l'étude	85
III.4 Matériel	86
III.4.1 Enregistrement sEMG	86
III.4.2 Enregistrement audio et vidéo	86
III.4.3 Repérage temporel	86
III.4.4 Synchronisation des enregistrements	86
III.5 Mesure du temps de réaction à la suite de l'écoute d'un énoncé (expé TR).	87
III.5.1 Contexte : Comment repérer le début d'une HAV ?	87
III.5.2 Participants	88
III.5.3 Matériel	88
III.5.4 Protocole	88
III.5.5 Analyse des données	89
III.5.6 Résultats	90
III.5.7 Apport de l'expérience TR	91
III.6 Protocole de l'expérience de recherche de corrélats sEMG des HAVs	92
III.6.1 Objectif de l'expérience	92
III.6.2 Matériel	92
III.6.3 Conditions expérimentales	94
III.6.4 Stimuli	94
III.6.5 Dispositif et Déroulement de l'expérience	96
III.6.6 Muscles étudiés	97
III.6.7 Participants	99
III.6.7.1 Critères généraux et d'exclusion à l'expérience	99
III.6.7.2 Données des participants	99
III.6.8 Analyse des données	100
III.6.8.1 Pré traitement des données	100
III.6.8.2 Méthodes d'analyse	101
III.7 Résultats	103
III.7.1 Symptomatologie des HAVs	103
III.7.2 Résultats d'activation	103
III.7.2.1 Résultats pour les sujets contrôles	103
III.7.2.2 Résultats pour les patients schizophrènes	106
III.8 Discussion	108
<b>Chapitre IV - Contrôle cérébral des HAVs: données IRMf</b>	<b>113</b>
IV.1 Contexte de l'étude	113
IV.2 Objectif de l'expérience	117
IV.3 Protocole de l'expérience	118
IV.3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des participants	118
IV.3.2 Tâche et Conditions	118
IV.3.3 Stimuli	119
IV.3.4 Déroulement de l'expérience	119
IV.3.4.1 Session Familiarisation avec la tâche	119
IV.3.4.2 Session Préscan	120

IV.3.4.3 Session Scanner	120
IV.3.4.4 Session PostScan	120
IV.4 Application à l'expérience pilote (TGTv1)	120
IV.4.1 Protocole d'acquisition	120
IV.4.1.1 Conditions et présentation des stimuli	120
IV.4.1.2 Paradigme expérimental de l'expérience pilote	121
IV.4.1.3 Temps inter stimulus	122
IV.4.2 Participants	123
IV.5 Application à la version finalisée de l'expérience (TGTv2)	124
IV.5.1 Protocole	124
IV.5.2 Participants	126
IV.6 Acquisition des données	127
IV.7 Analyse des données	127
IV.7.1 Pré-Traitement des données	127
IV.7.2 Analyse multivariée : cPCA	129
IV.8 Résultats	133
IV.8.1 Capacités cognitives	133
IV.8.2 Résultats phénoménologiques	133
IV.8.3 Résultats neuro-fonctionnels	134
IV.8.3.1 Version pilote	134
IV.8.3.2 Version finalisée	146
IV.9 Discussion	154
<b>Chapitre V - Symptomatologie des HAVs</b>	<b>161</b>
V.1 Symptomatologie des HAVs pour le protocole sEMG.	161
V.1.1 Symptomatologie évaluée par le questionnaire pré-enregistrement	162
V.1.2 Symptomatologie évaluée par le questionnaire post-enregistrement	167
V.2 Symptomatologie des HAVs pour le protocole IRMf.	168
V.3 Bilan de la symptomatologie des HAVs pour l'ensemble des protocoles.	173
V.4 Conclusions sur la symptomatologie	178
V.4.1 Bilan phénoménologique	178
V.4.2 Lien avec le traitement thérapeutique des HAVs	179
<b>Chapitre VI - Conclusions et perspectives : vers un modèle intégratif des HAVs dans la schizophrénie</b>	<b>181</b>
VI.1 Conclusions des études	181
VI.1.1 Symptomatologie des HAVs	181
VI.1.2 Traces physiologiques des HAVs	182
VI.1.3 Substrats cérébraux liés à la génération de pensée verbale	183
VI.2 Discussion: propositions pour un modèle intégratif des hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie	184
VI.2.1 Considérations sur le modèle de contrôle moteur	185
VI.2.2 Modification des modèles des HAVs	191
VI.3 Perspectives	194

VI.4 En quelques mots	195
<b>Liste des références</b>	<b>197</b>
<b>Annexe I - Liste des acronymes</b>	<b>217</b>
AI.1 Termes d'imagerie cérébrale	217
AI.2 Termes de régions cérébrales	217
AI.3 Termes d'évaluation psychiatrique	217
<b>Annexe II - L'imagerie cérébrale et ses techniques</b>	<b>219</b>
All.1 Imagerie électromagnétique (méthode directe)	219
A.1.1 L'électroencéphalographie (EEG)	219
A.1.2 La magnétoencéphalographie (MEG)	220
All.2 Imagerie vasculaire (méthode indirecte)	220
A.2.1 La tomographie par émission de positons (TEP)	220
A.2.2 L'imagerie optique (IO)	220
A.2.3 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)	220
A.2.4 Imagerie par Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	221
<b>Annexe III - Evaluation psychiatrique et neuropsychologique</b>	<b>223</b>
AIII.1 Manuels utilisés pour le diagnostic de la schizophrénie	223
AIII.1.1 DSM-IV	223
AIII.1.2 CIM-10	223
AIII.2 Tests neuropsychologiques	224
AIII.2.1 Tests pour l'ensemble des participants	224
AIII.2.2 Test pour les sujets contrôles	225
AIII.2.3 Tests pour les patients schizophrènes	225
<b>Annexe IV - Questionnaires liés à l'expérience de recueil de traces musculaires oro-faciales lors d'HAV</b>	<b>231</b>
AIV.1 Questionnaire Pré-expérience	231
AIV.2 Questionnaire post-enregistrement (inspiré de Hoffman <i>et al.</i> , 2003)	237
<b>Annexe V - Corpus utilisés</b>	<b>239</b>
AV.1 Corpus initial de l'expérience de recueil de traces musculaires oro-faciales	239
AV.2 Stimuli utilisés pour l'expérience de génération de pensée verbale	240

## Liste des figures

Figure I.1 : Gyri cérébraux vus en coupe sagittale de l'hémisphère gauche.....	8
Figure I.2 : Modèle bipolaire du langage de Wernicke, 1874. ....	8
Figure I.3 : Localisation des régions impliquées dans le traitement du langage. Les régions en pointillé sont situés à l'intérieur des gyri et pas à la surface.....	11
Figure I.4 : Schéma du contrôle moteur appliqué à la parole (adapté de Wolpert, 1997 et complété avec Blakemore, 2003).....	12
Figure I.5 : Modèle de production de la parole par Guenther <i>et al.</i> , 2006. Lorsqu'un locuteur a l'intention de parler, il active la carte sonore de parole ( <i>speech sound map</i> ) qui initie deux systèmes de contrôle. Le système proactif ( <i>feedforward</i> ) permet de calculer les commandes motrices (via le cervelet ( <i>cerebellum</i> )) et les cartes de vitesse et position articulaires ( <i>articulatory velocity and position maps</i> ). Le système rétroaction ( <i>feedback</i> ) se divise en deux voies, une vers les régions auditives cibles et une vers les régions somato-sensorielles cibles. Au niveau auditif le signal entendu ( <i>auditory state map</i> ) est comparé au signal attendu (résultat de la comparaison dans <i>auditory error map</i> ) et au niveau somato-sensoriel le signal réalisé ( <i>somatosensory state map</i> ) est comparé au signal attendu (résultat de la comparaison dans <i>somatosensory error map</i> ). Les signaux de comparaison sont transmis au cortex moteur ( <i>motor cortex</i> ) où sont générées les cartes de vitesse et position articulaires permettant la réalisation et la correction des mouvements articulaires. ....	18
Figure I.6 : Modèle du contrôle moteur appliqué à la parole intérieure. ....	22
Figure II.1 : Facteurs causaux intervenant dans la symptomatologie de la schizophrénie (Franck, 2006).....	26
Figure II.2 : Ventricules cérébrales ( <a href="http://www.theethanperkinstrust.org.uk/B.T.Facts.html">http://www.theethanperkinstrust.org.uk/B.T.Facts.html</a> ). ....	31
Figure II.3 : Régions cérébrales impliquées dans le réseau de repos. La figure représente les vues latérale (en haut) et médiane (en bas) de l'hémisphère gauche (tiré de Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).....	40
Figure II.4 : modèle de Frith, 1992 (traduit par B. Pachoud et C. Bourdet).....	56
Figure II.5 : Illustration de la copie d'efférence ( <i>efference copy</i> ) et de la décharge corollaire ( <i>corollary discharge</i> ), (Ford, & Mathalon, 2005). Lors de la production de parole, chez les sujets contrôles ( <i>normal control subjects</i> ), la copie d'efférence envoie une décharge corollaire aux aires cérébrales auditives (en bleu) pour atténuer leur activation et ainsi reconnaître l'auto-génération. Chez les patients schizophrènes ( <i>schizophrenia patients</i> ), la copie d'efférence et/ou la décharge corollaire serait déficiente et donc n'atténuerait pas l'activation des aires auditives (en rouge) d'une part, et résulterait en une attribution de la parole auto-produite à un agent externe, d'autre part. ....	58
Figure II.6 : illustration du modèle explicatif des HAVs proposé par Seal <i>et al.</i> , 2004.....	63
Figure II.7 : Modèle de Jones et Fernyhough sur les HAVs. ....	64



Figure III.1 : Appareil phonatoire humain (tiré de Honda, 2008). .....	75
Figure III.2 : Triangle vocalique et configuration articulo-acoustique des voyelles orales moyennes pour un locuteur masculin. ....	76
Figure III.3 : Les muscles oro-faciaux ( <a href="http://www.lecorpshumain.fr">www.lecorpshumain.fr</a> ).....	77
Figure III.4 : Les muscles oro-faciaux examinés dans l'étude sEMG.....	78
Figure III.5 : Schéma de la configuration de l'amplificateur différentiel. Le signal EMG est représenté par 'm' et le bruit par 'n' (DeLuca, 2002).....	80
Figure III.6 : Système d'acquisition Biopac MP150. ....	86
Figure III.7 : Configuration matérielle de l'expérience. ....	87
Figure III.8 : Illustration des temps mesurés et calculés pour la mesure du temps de réaction suite à l'écoute de parole. ....	90
Figure III.9 : Temps de réaction pour le début et la fin d'écoute de parole. ....	91
Figure III.10 : Electrodes oro-faciales et EGG portés par un sujet sain. ....	93
Figure III.11 : Moyennes d'activation des muscles en parole à voix haute chez 9 sujets schizophrènes. depress : dépresseur de l'angle de la bouche ; masset : masséter, orbisup : orbiculaire supérieur ; orbiinf : orbiculaire inférieur.....	98
Figure III.12 : Placement des 2 paires d'électrodes pour le protocole final (protocole 8). ....	98
Figure III.13 : Illustration de l'acquisition des données sEMG, bip, et audio par le logiciel Acqknowledge. Les 3 premiers signaux correspondent aux capteurs sEMG placés sur l'orbiculaire supérieur, sur l'orbiculaire inférieur et sur le fléchisseur du bras. Le quatrième signal correspond au bip et le cinquième représente le canal audio.....	101
Figure III.14 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire inférieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les sujets contrôles. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.....	104
Figure III.15 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire supérieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les sujets contrôles. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.....	105
Figure III.16 : Moyenne des maximums d'activations du fléchisseur du bras pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les sujets contrôles. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos. ....	105
Figure III.17 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire inférieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les patients schizophrènes. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.....	106
Figure III.18 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire supérieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les patients schizophrènes. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.....	107

Figure III.19 : Moyenne des maximums d'activations du fléchisseur du bras pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les patients schizophrènes. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.....	107
Figure IV.1 : Illustration de la condition de génération mentale de définitions. ....	118
Figure IV.2 : Illustration de la condition d'écoute de définitions. Le sujet porte un casque.....	119
Figure IV.3 : Déroulement de l'expérience version 1.....	121
Figure IV.4 : déroulement d'une session scanner. ....	122
Figure IV.5 : distribution des ISI selon les conditions expérimentales. ....	123
Figure IV.6 : illustration du nouvel enchaînement des stimuli pour la condition GPV (TGTv2). .	125
Figure IV.7 : illustration du nouveau déroulement temporel d'une session scanner (TGTv2). ...	125
Figure IV.8 : Représentation des étapes de l'analyse cPCA (tirée du manuel d'utilisation de l'interface cPCA disponible sur <a href="http://www.nitrc.org/projects/fmricpca">http://www.nitrc.org/projects/fmricpca</a> ).....	129
Figure IV.9 : Représentation graphique des modèles de réponse FIR utilisées pour la création de la matrice G. ....	132
Figure IV.10 : Représentation graphique des valeurs propres en fonction de leur magnitude pour l'expérience pilote (TGTv1). ....	134
Figure IV.11 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1. B et C : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 1 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	135
Figure IV.12 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2. B et C : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 2 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	137
Figure IV.13 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3. B et C : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 3 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	139
Figure IV.14 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4. B et C : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 4 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	140
Figure IV.15 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 5. B et C : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 5 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	142

Figure IV.16 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 6. B et C : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 6 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	144
Figure IV.17 : Représentation graphique des valeurs propres en fonction de leur magnitude de l'expérience finalisée (TGTv2).....	146
Figure IV.18 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 1 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	147
Figure IV.19 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 2 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	149
Figure IV.20 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 3 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	150
Figure IV.21 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 4 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions. ....	153
Figure V.1 : Fréquence des voix entendues. ....	163
Figure V.2 : Durée des voix entendues.....	163
Figure V.3 : Destinataire des voix. ....	163
Figure V.4 : Pronoms employés par les voix. ....	163
Figure V.5 : Nombre de voix.....	163
Figure V.6 : Genre des voix.....	163
Figure V.7 : Familiarité des voix.....	162
Figure V.8 : Localisation des voix. ....	164
Figure V.9 : Intensité acoustique des voix. ....	164
Figure V.10 : Réalité perçue des voix. ....	164
Figure V.11 : Moment favorisant les HAVs. ....	163
Figure V.12 : Contexte favorisant les HAVs.....	165

---

Figure V.13 : Contenu des voix.....	166
Figure V.14 : Redondance du message évoqué par les voix.....	166
Figure V.15 : Complexité linguistique des voix.....	166
Figure V.16 : Impact émotionnel des voix sur les patients.....	166
Figure V.17 : Influence des voix sur les patients.....	166
Figure V.18 : Stratégies de réduction des voix employées par les patients.....	166
Figure V.19 : Cause subjective des voix.....	167
Figure V.20 : Nombre de voix entendues.....	167
Figure V.21 : Intensité acoustique des voix entendues.....	167
Figure V.22 : Réalité perçue des voix.....	168
Figure V.23 : Complexité linguistique des voix.....	168
Figure V.24 : Influence des voix sur les patients.....	168
Figure V.25 : Fréquence des voix entendues.....	169
Figure V.26 : Nombre de voix entendues.....	169
Figure V.27 : Durée des voix entendues.....	169
Figure V.28 : Genre des voix.....	169
Figure V.29 : Localisation des voix.....	170
Figure V.30 : Intensité acoustique des voix.....	170
Figure V.31 : Réalité perçue par les voix.....	170
Figure V.32 : Destinataire des voix entendues.....	170
Figure V.33 : Familiarité des voix.....	171
Figure V.34 : Moment dans la journée favorisant les voix.....	171
Figure V.35 : Contexte environnant favorisant les voix.....	171
Figure V.36 : Contenu des voix.....	172
Figure V.37 : Redondance du message évoqué par les voix.....	172
Figure V.38 : Pronoms employés par les voix.....	172
Figure V.39 : Complexité linguistique des voix.....	172
Figure V.40 : Influence des voix sur le patient.....	173
Figure V.41 : Impact émotionnel des voix sur le patient.....	173
Figure V.42 : Cause subjective des voix.....	173
Figure V.43 : Stratégies de réduction des HAVs employées par les patients.....	173
Figure V.44 : Fréquence des voix.....	174
Figure V.45 : Durée des voix.....	174
Figure V.46 : Nombre de voix.....	174
Figure V.47 : Genre des voix.....	174
Figure V.48 : Familiarité des voix.....	174
Figure V.49 : Destinataire des voix.....	175
Figure V.50 : Pronoms employés par les voix.....	175
Figure V.51 : Localisation des voix.....	175
Figure V.52 : Intensité des voix.....	175
Figure V.53 : Réalité perçue des voix.....	176
Figure V.54 : Moment favorisant la survenue des voix.....	176
Figure V.55 : Contexte de survenue des voix.....	176
Figure V.56 : Contenu des voix.....	176

---

Figure V.57 : Redondance du message évoqué par les voix. ....	177
Figure V.58 : Complexité linguistique des voix. ....	177
Figure V.59 : Influence des voix sur le patient. ....	177
Figure V.60 : Impact émotionnel des voix sur les patients. ....	177
Figure V.61 : Cause subjective des voix. ....	177
Figure V.62 : Stratégies de réduction des voix employées par les patients. ....	177
Figure VI.1 : Adaptation du modèle du contrôle moteur de la parole. Le <i>feedback</i> sensoriel comporte deux modalités (auditive et proprioceptive). ....	187
Figure IV.2 : Notre adaptation du modèle de contrôle moteur à la parole intérieure. Le <i>feedback</i> sensoriel est réduit (uniquement <i>feedback</i> proprioceptif faible). L'atténuation perceptive liée à l'agentivité peut se faire au niveau des comparaisons 2 et 3, ainsi que par la simple présence d'un état prédit. ....	190
Figure VI.3 : Nouveau modèle multidimensionnel des hallucinations auditives verbales. Le <i>feedback</i> sensoriel est amoindri (uniquement retour proprioceptif infime). Les défaillances ont lieu au niveau des comparaisons 2 et 3 et non pas au niveau de la copie d'efférence elle-même. Des facteurs attentionnels, métacognitifs et de stress moduleraient la défaillance de ces comparaisons et renforceraient les HAVs survenues. Un biais d'externalisation renforcerait également les HAVs. ....	193

## Liste des tableaux

Tableau II.1 : Tableau récapitulatif des études sur les substrats cérébraux anatomiques liés au HAV. SAPS : Scale for the assessment of positive symptoms ; CPRS : Comprehensive Psychiatric Rating Scale ; SADS : Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia; BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale ; ND : non disponible ; SCID : Structured Clinical Interview for the DSM ; DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale; PSYRATS : Psychotic symptoms rating scale; AHRS : Auditory Hallucination Rating Scale. g : gauche, d : droite. Pour les acronymes de neuroimagerie, se référer à l'annexe I.....	33
Tableau II.2 : Tableau récapitulatif des études cérébrales fonctionnelles dites d'activation des HAVs. SADS-C : Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version ; PSE : Present State Examination; ND : non disponible ; DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; SCID : Structured Clinical Interview for the DSM ; WSGC : Waterloo–Stanford Group C Scale of Hypnotic Susceptibility; CIM : Classification internationale des maladies; PANSS: Positive and Negative Symptoms Scale; BCIS : Beck Cognitive Insight Scale. Pour les acronymes de neuroimagerie, se référer au à l'annexe I.....	37
Tableau III.1 : Tableau résumé des corpus utilisés dans l'expérience sEMG. O/N=Oui/Non pour l'inclusion des phrases du CNET dans le corpus.....	95
Tableau III.2 : Méthode de signalisation des HAVs dans l'expérience sEMG.....	97
Tableau III.3 : Muscles étudiés dans l'expérience sEMG.....	99
Tableau III.4 : Données des participants enregistrés pour l'expérience sEMG (ND=non disponible). .....	100
Tableau IV.1 : Données de diagnostique et de traitement médicamenteux des patients schizophrènes participant à l'expérience IRMf TGTv1. ....	124
Tableau IV.2 : Données de diagnostique et de traitement médicamenteux des patients schizophrènes participant à l'expérience IRMf TGTv2. ....	126
Tableau IV.3 : Scores des participants à l'expérience pilote (TGTv1) aux tests de QI. ....	133
Tableau IV.4 : Scores des participants à l'expérience finalisée (TGTv2) aux tests de QI. ....	133
Tableau IV.5 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Tous les poids étaient positifs.....	136
Tableau IV.6 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Tous les poids étaient positifs.....	138

---

Tableau IV.7 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Tous les poids étaient négatifs.....	139
Tableau IV.8 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.....	141
Tableau IV.9 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 5 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.....	143
Tableau IV.10 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 6 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs. ....	145
Tableau IV.11 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient tous positifs. ....	148
Tableau IV.12 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs. ....	148
Tableau IV.13 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs. ....	151
Tableau IV.14 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs. ....	152

# Introduction

---

Les hallucinations (du latin *hallucinatio* : méprise, Gaffiot, 1934 ; de *hallucinatus*, de *hallucinari* (halluciné) : errer, divaguer, Rey, 1998) sont des perceptions sensorielles en dehors d'un stimulus externe approprié. Elles touchent toutes les modalités sensorielles, il existe ainsi des hallucinations tactiles (syndrome du membre fantôme), des hallucinations olfactives (constante odeur nauséabonde ou agréable), des hallucinations visuelles (vision de personnages) et des hallucinations auditives (sons de cloches, parole) (Postel, 1999). Elles peuvent être induites par la prise de drogues hallucinogènes, par exemple, ou subies comme c'est le cas dans certaines maladies psychiatriques.

Nous nous intéressons ici à ce phénomène perceptif réel sans stimulation externe dans l'idée de comprendre les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-jacents. Dans le cadre plus restreint de l'hallucination auditive et particulièrement verbale, c'est-à-dire l'entente de parole, nous tentons de comprendre ce qui fait que certaines personnes entendent des voix alors qu'aucune parole n'est prononcée autour d'eux. Certaines théories suggèrent que le phénomène hallucinatoire serait lié à un dysfonctionnement de la parole intérieure : les voix entendues comme externes correspondraient en fait à une parole interne identifiée comme externe.

Les hallucinations auditives verbales (HAVs), en dehors de celles qui sont provoquées par la prise de drogue, peuvent être vécues par plusieurs types de population. Elles touchent occasionnellement dans la population « normale » (Tien, 1991 ; Larøi & van der Linden, 2005 ; Johns, 2005) mais elles peuvent aussi être causées par des maladies psychiatriques (schizophrénie, trouble bipolaire), par des maladies neurologiques (tumeurs, anévrysmes) ou encore par une privation sensorielle. Dans un souci de clarté, d'homogénéité et de répliquabilité, nous avons limité notre champ d'investigation de l'étude de la parole intérieure pathologique à la population schizophrène. En effet, c'est dans cette population que les HAVs sont les plus fréquentes et les plus élaborées, par conséquent, il y est plus aisé d'investiguer les mécanismes de production des HAVs.



Dans le premier chapitre de cette thèse, j'introduirai le phénomène d'hallucination auditive verbale (HAV) avec un bref historique sur le sujet et le lien proposé entre parole intérieure et HAV. J'exposerai ensuite les substrats cérébraux de la perception et de la production de la parole et les modèles neurolinguistiques sous-jacents. Enfin, une attention particulière sera portée à la parole intérieure, dite aussi parole « pensée », « interne » ou « mentale » qui, comme noté ci-dessus, est liée au phénomène hallucinatoire.

Le deuxième chapitre sera consacré au phénomène hallucinatoire dans la schizophrénie avec en premier lieu une brève description de la schizophrénie. La symptomatologie, les corrélats cérébraux et les différentes théories concernant les HAVs dans la schizophrénie seront ensuite exposées. Je montrerai que deux lignées de modèles ont été proposées pour tenter d'expliquer l'origine des HAVs :

- les modèles à origine perceptive des hallucinations, selon lesquels les voix entendues seraient dues à une imagerie mentale et des représentations auditives trop vives;
- les modèles à origine productive, selon lesquels la parole intérieure est perturbée de telle sorte que les propres pensées verbales du patient sont attribuées à un agent externe.

Je proposerai de départager ces deux catégories de modèles en examinant leurs prédictions. Ainsi, pour tester le versant moteur des modèles productifs, je vérifierai, au troisième chapitre, la présence de commandes motrices émises lors des HAVs chez les patients schizophrènes hallucinés. Pour tester le versant cérébral des deux types de modèles, et notamment la défaillance du système de prédiction, j'examinerai, au quatrième chapitre, les réseaux cérébraux associés à la production de parole intérieure chez les patients schizophrènes hallucinés.

Plus précisément, dans le troisième chapitre, j'étudierai les conséquences physiologiques de l'HAV avec une expérience principale sur le recueil de traces orales lors des HAVs. Différentes techniques ont été testées : capteur de murmure non-audible (NAM), électromyographie de surface (sEMG) et électroglottographie (EGG). L'sEMG s'est révélée être la technique la plus appropriée pour l'étude. Cette expérience sera précédée d'une manipulation expérimentale sur le temps de réaction lié à l'écoute de parole pour pouvoir évaluer de manière appropriée le début et la fin d'une HAV. L'enregistrement d'activité musculaire oro-faciale durant les HAVs n'a pas été effectué depuis 20 ans et les rares résultats obtenus précédemment sont soit non conclusifs, soit difficile à interpréter. Pour pouvoir valider l'hypothèse d'une augmentation d'activité musculaire pendant les HAVs, il a donc été nécessaire de concevoir un paradigme expérimental approprié : le protocole, le matériel, le choix des muscles à enregistrer, les stimuli ainsi que les analyses de données. De nombreux essais ont donc été effectués pour parvenir à une expérience stable et reproductible. Nous verrons ainsi dans ce chapitre que l'sEMG est une technique adaptée au recueil de l'activité musculaire pendant les HAVs chez les patients schizophrènes et pendant la production de parole intérieure chez les sujets sains.

Le quatrième chapitre portera sur les mécanismes cérébraux liés à la production mentale langagière chez les patients schizophrènes et plus particulièrement chez les patients expérimentant des HAVs. Pour ce faire, j'examinerai, grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), les corrélats cérébraux de patients schizophrènes avec et sans HAVs et de sujets contrôles lors d'une tâche de génération mentale de définitions et lors d'une tâche de perception auditive de définitions. La tâche de génération mentale de définitions

n'ayant jamais été réalisée auparavant, il s'agit d'une expérience novatrice où l'ensemble du protocole a été créé en tenant compte de la particularité de la population psychiatrique.

Le cinquième chapitre traitera de la caractérisation phénoménologique des HAVs. A l'aide de questionnaires, j'essaierai de mieux décrire les HAVs : leur fréquence, leurs caractéristiques perceptives, leur contenu, leurs facteurs d'apparition et les stratégies mises en place par les patients pour les limiter (écoute de musique, activité orale concurrente). Ce chapitre permettra de montrer en quoi les HAVs diffèrent de la parole intérieure typique et quels en sont les éventuels facteurs déclencheurs.

Le sixième chapitre discutera des différents résultats et apportera de nouveaux éléments complémentaires aux théories existantes pour améliorer la caractérisation et la compréhension du phénomène hallucinatoire chez les patients schizophrènes.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est d'essayer de mieux comprendre le phénomène hallucinatoire présent chez les patients schizophrènes via l'étude des conséquences physiologiques des HAVs, l'étude des corrélats cérébraux de la génération de pensée verbale et l'étude phénoménologique des HAVs vécues par les patients enregistrés. Les résultats de ces études, associés à ceux de la littérature, permettront d'élaborer un nouveau modèle intégratif multidimensionnel de ce phénomène.



# Chapitre I

## Pourquoi hallucination et parole ?

---

### I.1 Hallucination et parole intérieure ?

Les hallucinations auditives verbales (HAVs) se traduisent par la perception de parole sans stimulus effectif dans l'environnement. Il existe une grande variabilité inter-individuelle quant aux caractéristiques phénoménologiques des HAVs : leur fréquence, leur durée, le nombre de voix perçues, la complexité linguistique du message, le contenu et les conséquences sur le sujet.

L'appréciation du phénomène hallucinatoire par la société a évolué dans l'histoire. A l'époque grecque, Socrate entendait un « démon » qui le guidait vers la sagesse (Leudar, & Thomas, 2000). De manière générale, l'entente de voix était vue assez positivement et reflétait une ouverture d'esprit et une grande intelligence. Cette opinion s'est dégradée et depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle, l'hallucination est synonyme de folie et est connotée très négativement. Le psychiatre français J.E. Esquirol (1772-1840) donna en 1832 la première définition scientifique de l'hallucination : « conviction intime et inébranlable d'une sensation actuellement perçue alors que nul objet extérieur propre à exciter cette sensation n'est à portée des sens ». Au-delà de la description du phénomène, Esquirol a proposé des explications possibles, notamment cérébrales, telle une hyper-activité neurale lors de la récupération d'informations en mémoire.

En 1846, J. Baillarger (1809-1890) distingua deux types d'hallucinations : les hallucinations psychosensorielles impliquant les organes des sens et les hallucinations psychiques émanant de la pensée, sans participation des sens. En 1892, le psychiatre J. Ségla (1856-1939) (cité par Franck & Thibaut, 2003) proposa une classification similaire des hallucinations verbales en se fondant sur les conséquences motrices de celles-ci. Il différença les hallucinations psychosensorielles auditives, avec une ébauche de mouvement articuloire et liées en plus au centre auditif du langage, des hallucinations psychomotrices, sans mouvement

et liées au centre moteur de l'articulation. On peut interpréter cette distinction comme une séparation entre hallucination au sens étymologique et pseudo-hallucination, plus proche de l'illusion. Les hallucinations du premier type proviendraient de l'environnement extérieur et celles du deuxième type de l'espace interne à chacun. Grâce aux avancées dans la recherche sur le sujet, cette distinction ne serait aujourd'hui plus valable théoriquement (Aleman & Larøi, 2008) même si elle peut encore permettre d'expliquer les résultats contradictoires de certaines études (chapitre III).

Une autre différenciation porte sur le caractère continu de l'hallucination. Esquirol catégorisait l'hallucination comme un phénomène médical démarqué de la normalité alors qu'un autre psychiatre français, Brière de Boismont (1797-1881), en 1861, évoquait l'idée que toutes les hallucinations ne sont pas liées à la folie et qu'il existe un continuum du phénomène dans la population. Il différenciait les hallucinations pathologiques des hallucinations physiologiques (vécues par la population dite saine), appellation qui n'est désormais plus utilisée. Un consensus scientifique semble pourtant émerger sur l'existence d'hallucinations pathologiques et non pathologiques. En effet des études récentes ont mis en évidence des phénomènes hallucinatoires dans la population saine (Tien, 1991 ; Johns, & van Os, 2001 ; Larøi, & Van der Linden, 2005). Pour autant, la question d'un continuum entre les deux expériences hallucinatoires reste encore d'actualité (Johns, Nazroo, Bebbington, & Kuipers, 2002 ; Larøi, Van der Linden, & Marczewski, 2004 ; Daalman *et al.*, sous presse). L'étude de Daalman et collègues (sous presse) montre que les HAVs vécues par les patients schizophrènes se distinguent de celles vécues par la population non psychiatrique par leur fréquence, leur valence émotionnelle et le contrôle que la personne exerce sur elles. Plus précisément, les HAVs expérimentées par les patients schizophrènes sont plus fréquentes, avec un contenu généralement négatif et les patients n'ont que peu de contrôle sur ces voix. A l'inverse, des aspects tels que la localisation, l'intensité et l'attribution de la voix ne permettent pas de différencier les groupes. Ces observations renforcent l'hypothèse de continuité entre les HAVs vécues par la population normale et celles vécues par les patients souffrant de schizophrénie (Beck, & Rector, 2003).

On peut se demander quels sont les facteurs qui ont mené au changement radical d'opinion (sagesse vs. folie) vis-à-vis des hallucinations en général et des HAVs en particulier. Est-il dû au changement de la société devenue d'une part moins croyante, religieuse et d'autre part plus précaire et individualiste ? Pourquoi les sociétés occidentales placent-elles les hallucinations dans la catégorie des maladies mentales alors que les sociétés indigènes telles que les indiens Jivaro les interprètent comme la clairvoyance du shaman guérisseur ? (Clément, & Kakar, 1993 cité, in Baud & Midol, 2009 p.1-2). Des études ont montré des différences culturelles quant à l'expérience hallucinatoire suggérant une différence de modalité (auditive ou visuelle) et de contenu (malveillant vs. bienveillant) selon les ethnies (Johns, Nazroo, Bebbington, & Kuipers, 2002 ; Larøi, 2006).

Bien que les définitions et explications du phénomène hallucinatoire aient beaucoup évolué depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle, un fondement commun ressort des études de ces grands médecins. Tous s'accordaient sur un lien entre l'HAV et le langage, en invoquant une hyperactivité perceptive non contrôlée ou des conséquences motrices langagières. A la lumière de nos connaissances actuelles sur les corrélats cérébraux de la production de la parole, nous

pouvons faire l'hypothèse que l'hallucination auditive verbale serait donc un dysfonctionnement corrélé au réseau de la perception-production de la parole intérieure.

La parole intérieure représente la production de parole non réalisée, conservée dans l'esprit de chacun. C'est ce mode de parole qui est impliqué dans la lecture « privée », lors de rêves et particulièrement lors de la pensée verbale. D'après Vygotsky (1986), la parole intérieure est le fruit d'une transition développementale graduelle de la communication sociale externe vers la communication intra personnelle. Ainsi, le développement de la parole intérieure se ferait en trois stades : dans un premier temps, il y a le langage social, dans un deuxième temps, le langage égocentrique où l'enfant pense à voix haute puis vient la parole intérieure.

La parole intérieure en tant que production implique alors la notion plus générale d'agentivité. L'agentivité représente le concept de qui fait l'action. Il s'agit du mécanisme d'attribution d'un agent à une action donnée. Nous verrons ultérieurement dans cette thèse que l'agentivité occupe un rôle primordial dans la compréhension des HAVs. Les HAVs sembleraient en effet être des productions de parole intérieure non identifiées comme telles et attribuées à un agent externe.

Dans la suite, nous nous intéresserons aux HAVs dites pathologiques vécues par des patients atteints de schizophrénie. Le chapitre deux traitera de cette pathologie psychiatrique et des HAVs qui lui sont associées en tant que symptôme puis exposera les différentes théories actuelles sur l'origine de ce phénomène. Avant cela, le présent chapitre exposera un rappel sur les corrélats cérébraux de la parole ainsi que sur un modèle du contrôle moteur de celle-ci et sur son implémentation cérébrale. Ceci nous permettra d'aborder les théories des HAVs en nous appuyant sur l'état actuel des connaissances sur la production de parole intérieure non pathologique.

## **I.2 Comment la parole marche**

Je vous présente dans ce chapitre les corrélats cérébraux de la production et de la perception de la parole. Les corrélats anatomiques seront explicités au chapitre III.

### ***1.2.1 Parole et cerveau***

L'étude des corrélats cérébraux du langage a démarré grâce aux découvertes respectives de Paul Broca (1824-1880) et de Carl Wernicke (1848-1905). Paul Broca, médecin français, suivait un patient incapable de produire une parole intelligible. Mr Leborgne ne produisait que des syllabes répétées (comme « tan-tan » qui lui valurent son surnom de « Tan-Tan »), pour autant sa compréhension du langage demeurait satisfaisante. A la mort de ce dernier, Broca (1861) examina son cerveau et observa une lésion importante d'une partie du gyrus frontal inférieur (GFI) gauche (voir figure I.1, n°6 et figure I.2). Il en déduisit que cette région spécifique était le centre de la production motrice du langage oral. Aujourd'hui cette région porte le nom d'« Aire de Broca ». Quelques temps après, Carl Wernicke, psychiatre allemand, découvrit, à la suite d'observations sur des patients avec une production langagière correcte mais une compréhension déficitaire, une région qu'il considéra comme impliquée dans la compréhension du langage. Celle-ci se trouve dans la partie postérieure du gyrus temporal supérieur (GTS)

gauche (voir figure I.1, n°1 et figure I.2). De la même manière que Paul Broca, Carl Wernicke en déduisit que cette région était le centre de la compréhension sémantique du langage oral. Aujourd'hui cette région porte le nom d'« Aire de Wernicke ». Ces deux aires sont représentées sur la figure I.2. Les troubles de production et de compréhension du langage que ces scientifiques ont étudiés sont respectivement appelés aphasie de Broca et aphasie de Wernicke. Ces deux médecins ont eu une influence considérable sur l'étude future des corrélats neuronaux du langage. Wernicke a proposé notamment un modèle localisationniste bipolaire du langage (Wernicke, 1874), intégrant les observations de Broca, avec un pôle postérieur réceptif, dédié à la compréhension du langage et un pôle antérieur moteur (effectif) dédié à la production, les deux pôles étant reliés par un faisceau de fibres nerveuses, appelé le faisceau arqué. La figure I.2 représente ce modèle du langage.

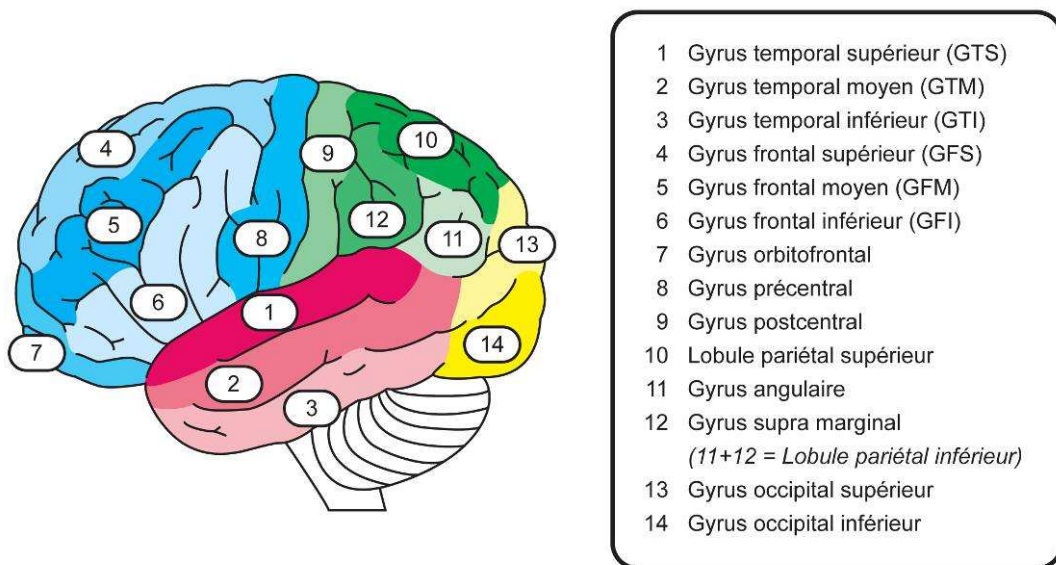


Figure I.1 : Gyri cérébraux vus en coupe sagittale de l'hémisphère gauche.

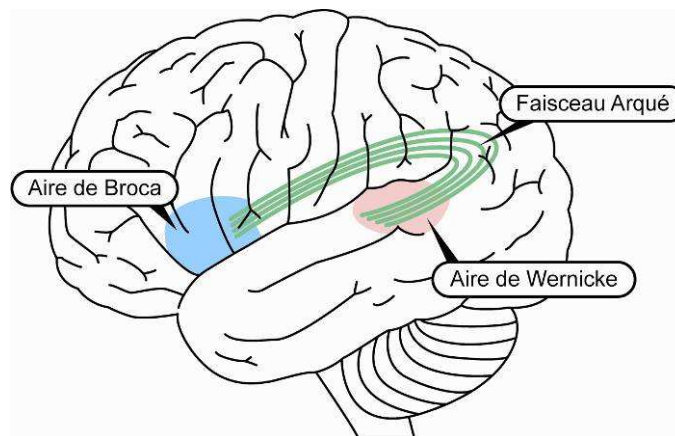


Figure I.2 : Modèle bipolaire du langage de Wernicke, 1874.

A la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, avec l'avènement des techniques d'imagerie cérébrale (cf. annexe II), ce modèle localisationniste bipolaire du langage (Wernicke, 1874) a été remis en cause. L'observation de patients cérébro-lésés d'une part, et les études en neuroimagerie d'autre part, ont montré que ces aires considérées primordialement comme spécifiques à la compréhension-production du langage étaient en fait impliquées dans des fonctions cognitives plus larges (Démonet, Thierry, & Cardebat, 2005, Vigneau *et al.*, 2006). De plus, d'autres aires cérébrales sont apparues comme jouant un rôle crucial dans la compréhension et la production du langage, telles que le gyrus supramarginal situé dans le lobe pariétal (voir figure I.1, n°12).

De ce fait, l'aire de Broca est apparue comme ne jouant plus seulement un rôle dans la production motrice du langage. Les études de patients aphasiques de Broca ont révélé que ces patients souffraient non seulement d'un déficit de la production de parole mais aussi d'un déficit de compréhension de celle-ci (cf. Caramazza, & Zurif, 1976 par exemple). Par ailleurs, de nombreuses études de neuroimagerie cérébrale ont mis en évidence l'implication de cette aire dans d'autres traitements linguistiques que celui de la pure réalisation motrice de la parole. Certaines études ont montré l'implication de l'aire de Broca lors de la perception de parole, notamment dans le traitement phonologique de séquences complètes (Démonet *et al.*, 1992) ou dans le traitement lexical et sémantique (Mazoyer *et al.*, 1993) confirmant les découvertes neurologiques. D'autres études ont observé son activation lors de processus langagiers tels que le traitement syntaxique (Caplan *et al.*, 2000 ; Musso *et al.*, 2003).

L'aire de Broca serait subdivisée en deux unités fonctionnelles : une partie postérieure (*pars opercularis* et *triangularis*, Aire de Brodmann (BA) 44/45) traitant les informations phonologiques et une partie antérieure (*pars orbitalis*, BA 47) traitant les informations sémantiques (Dapretto, & Bookheimer, 1999 ; Poldrack *et al.*, 1999). Des études plus récentes remettent en cause les détails de cette subdivision (Ni *et al.*, 2000 ; Friederici, 2002), mais il semble bien y avoir des différences fonctionnelles entre les différentes parties de l'aire de Broca.

L'aire de Broca est en conséquence impliquée non seulement dans l'élaboration des commandes motrices pour la production de parole mais aussi dans des fonctions langagières plus larges comme la compréhension de la syntaxe ainsi que l'élaboration et la production de phrases, confirmant son statut d'aire linguistique (Etard, & Tzourio-Mazoyer, 2002). Parallèlement, cette aire a aussi été associée au traitement de fonctions cognitives non linguistiques telles que la mémoire de travail verbale (Dronkers, 2000), la gestion de séquences (Penhune, Zatorre, & Evans, 1998), l'imagerie mentale et la représentation de l'action (Løevenbruck, Baci, Segebarth, & Abry, 2005).

De la même façon, l'aire de Wernicke (BA 22) n'aurait pas simplement un rôle de centre sensoriel du langage mais serait associée à des traitements phonologiques comme la détection de phonèmes (Démonet *et al.*, 1992) ou encore au suivi de la voix (Wise *et al.*, 2001). Binder *et al.* (2000) ont utilisé la neuroimagerie fonctionnelle pour examiner les activations cérébrales liées à l'écoute de sons purs, de bruits, de mots et de non-mots. La différence d'activation entre les sons purs et les bruits était localisée dans la partie postérieure du GTS alors que la différence d'activation mots vs. non-mots se trouvait dans la partie antérieure de cette même région. De la même manière que l'aire de Broca, le pôle Wernicke serait également subdivisé en deux



parties : une partie postérieure traitant les informations phonologiques et une partie antérieure traitant les informations sémantiques (Etard, & Tzourio-Mazoyer, 2002). L'ensemble des nouvelles données amènent à revoir le rôle de l'aire de Wernicke comme un pivot dans le réseau de la perception auditive où arrivent les sensations auditives langagières pour être décodées phonologiquement et sémantiquement puis envoyées vers d'autres régions cérébrales associatives pour poursuivre le traitement complexe des informations. Notons qu'il existe, en profondeur de l'aire, une région appelée *planume temporale*, impliquée dans le traitement des variations acoustiques et phonémiques dans la perception du langage notamment (Obleser, & Eisner, 2009). Cette région est largement latéralisée à gauche, c'est-à-dire qu'elle est plus développée dans l'hémisphère gauche par rapport à l'hémisphère droit.

L'implication de régions cérébrales associatives complémentaires dans le réseau compréhension-production du langage a, de nouveau, été mise en évidence par l'étude de patients comme dans les travaux de Damasio & Damasio (1980) où les patients n'avaient plus de GTS gauche mais gardaient une compréhension langagière intacte. Au niveau pariétal, le lobule pariétal inférieur (LPI) (voir figure I.3), aussi appelé cortex d'association hétéromodal car il rassemble les informations de différentes modalités sensorielles, est composé du gyrus angulaire et du gyrus supramarginal (représentés sur la figure I.1 n°11-12). Le LPI est généralement associé à la conscience spatiale (« *spatial awareness* »), et intègre les informations sensorielles multimodales (somatosensorielles, visuelles, auditives) pour former une représentation spatiale interactive (Andersen, 1997). En parole, le LPI gauche, serait une des composantes de la mémoire de travail verbale dans le sens où il stockerait à court terme les informations phonologiques (Paulesu, Frith, & Frackowiak, 1993). Le gyrus supramarginal gauche serait impliqué dans le traitement phonologique et articulatoire des mots alors que le gyrus angulaire gauche serait davantage impliqué dans le traitement sémantique du langage (Kent, 1997). Ainsi, le LPI gauche serait inclus dans le réseau lexico-sémantique de la compréhension et de la production langagière (Shuster, & Lemieux, 2005). Il a aussi été considéré comme un intégrateur sensoriel pour la formation de représentations articulatoires en vue de la production (Lœvenbruck, Baciú, Segebarth, & Abry, 2005).

Au niveau du lobe temporal, le sillon temporal supérieur bilatéral est également impliqué dans la perception du langage et de la voix par rapport au bruit notamment (Belin *et al.*, 2002). Au niveau frontal antérieur gauche, l'insula antérieure (voir figure I.3) jouerait un rôle dans l'articulation de la parole (Dronkers *et al.*, 1996), l'aire motrice supplémentaire (AMS) (voir figure I.3) serait concernée par la préparation d'actions motrices basée sur l'auto-initiation et donc activée pour la préparation à la production langagière spontanée (Kent, 1997) et le cortex prémoteur s'activerait lors de la planification des mouvements articulatoires pour la production de parole.

La complémentarité des études neuropsychologiques et des études en neuroimagerie permet donc l'identification d'un ensemble de régions, représentées dans la figure I.3, intervenant dans la production et/ou la perception du langage et formant un réseau interdépendant avec des aires plus ou moins spécialisées dans certains traitements d'information langagière.

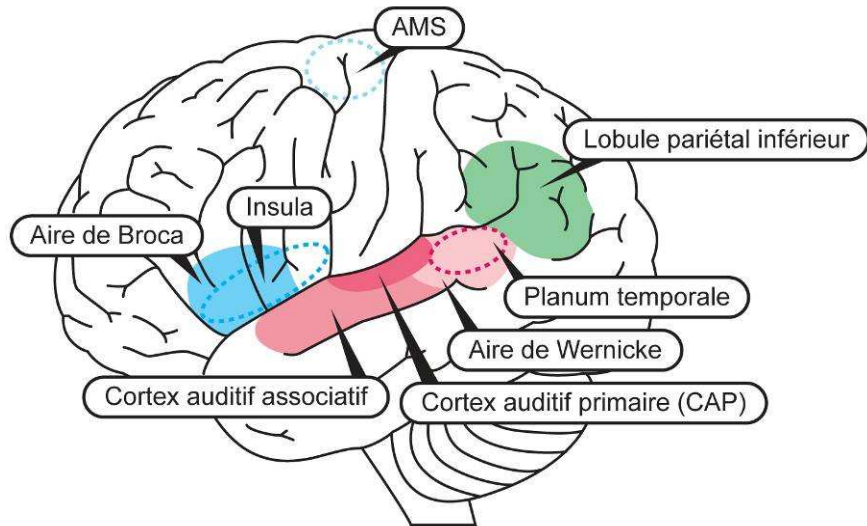


Figure I.3 : Localisation des régions impliquées dans le traitement du langage. Les régions en pointillé sont situées à l'intérieur des gyri et pas à la surface.

Il est à noter que pour la majorité des droitiers et une grande partie des gauchers (Kent, 1997), le traitement du langage est latéralisé dans l'hémisphère gauche. Pour autant l'implication de l'hémisphère droit est de plus en plus observée (Hickok, & Poeppel, 2007).

## ***1.2.2 Contrôle moteur de la parole***

### ***1.2.2.1 Modèle de Wolpert***

Le modèle du contrôle moteur de la parole présenté dans cette section est tiré d'un modèle général du contrôle moteur dans la lignée des travaux de Kawato, Furokawa, & Suzuki (1987), de Wolpert, Ghahramani, & Jordan, (1995) et de Wolpert (1997). Ce modèle décrit comment à partir des intentions d'actions, nous réalisons et contrôlons une action de parole, comment nous enrichissons nos représentations acoustiques et articulatoires et surtout comment nous distinguons les actions auto-générées de celles générées extérieurement. Ce modèle de contrôle moteur est ainsi particulièrement intéressant dans le cadre de l'étude de la parole intérieure et de la distinction entre soi et autrui. Il a d'ailleurs été utilisé par certains spécialistes de la schizophrénie (e.g. Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000) pour tenter d'expliquer certains symptômes de la schizophrénie et notamment le phénomène hallucinatoire, dans lequel un dysfonctionnement du système de suivi de la parole pourrait être impliqué, ce que nous verrons au chapitre II.

Il a été suggéré que le système nerveux central (SNC) simule le système de production et exploite des boucles-sensori-motrices stimulées par ces simulations internes ; pour la planification, l'apprentissage et le contrôle d'une action (Kawato, Furokawa, & Suzuki, 1987). Les circuits neuronaux effectuant ces opérations sont appelés des modèles internes (Wolpert, 1997). Au sein du SNC, deux modèles internes cohabitent pour, d'une part, exécuter l'action désirée (modèle inverse) et, d'autre part, prédire les conséquences de cette action (modèle direct). Pour expliciter ce modèle interne, j'utiliserai un exemple d'action de production de parole : la production de la voyelle /i/. La figure I.4 illustre le modèle. Lorsqu'une action est planifiée comme produire une voyelle /i/, on a des buts articulatoires (position avant-haute de la langue ; étirement des lèvres) et auditifs (F1 & F2 éloignés, (cf. § III.1.1, figure III.2)) qui sont

dépendants l'un de l'autre. Il est à noter que la majorité des opérations de ces modèles se font inconsciemment.

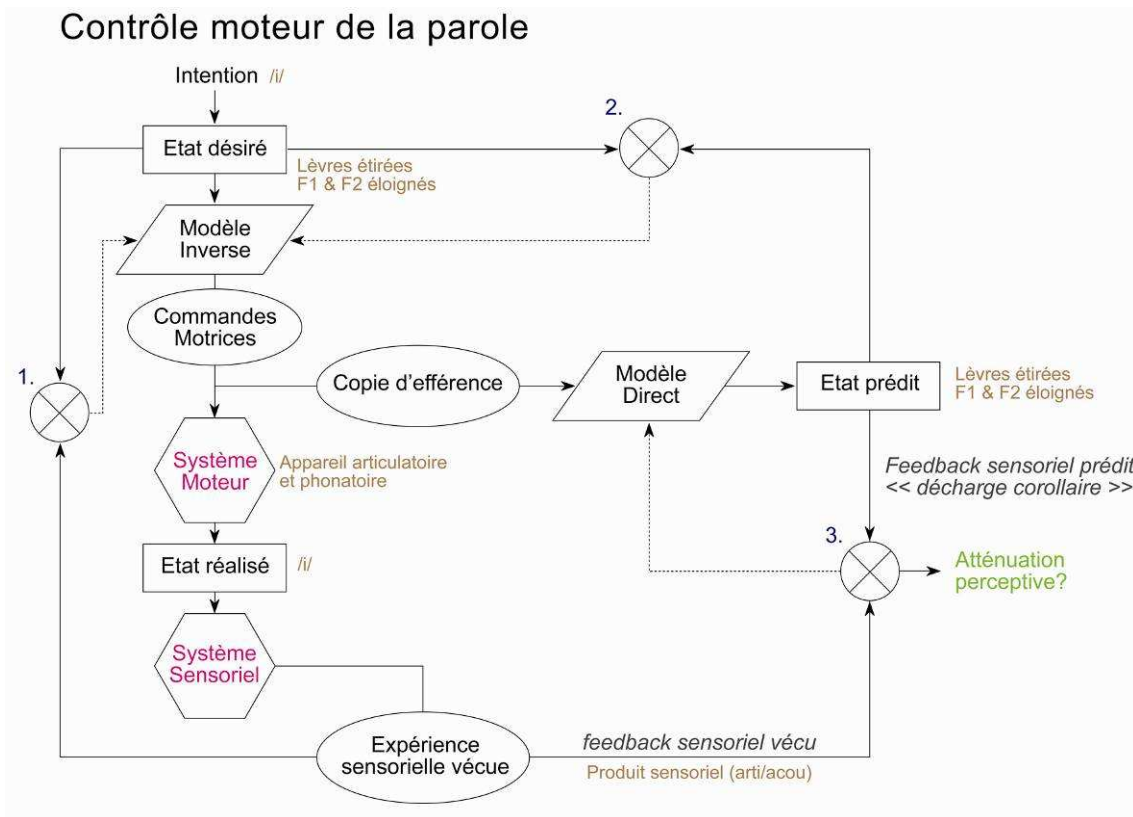


Figure I.4 : Schéma du contrôle moteur appliqué à la parole (adapté de Wolpert, 1997 et complété avec Blakemore, 2003).

Le premier modèle interne, le modèle inverse (voir figure I.4), permet de générer les commandes motrices adaptées à la réalisation de l'état désiré. Dans le cas de la production de la parole (par exemple la voyelle /i/ sur la figure I.4), les commandes motrices sont envoyées au système articulatoire et phonatoire et donnent lieu à la production de mouvement et de son. Parallèlement le modèle inverse envoie une copie des commandes motrices générées (copie d'efférence) à un deuxième modèle interne, le modèle direct, qui dans le cas de production de parole, va générer une prédiction des conséquences articulatoires et auditives des commandes motrices (voir figure I.4).

### Copie d'efférence

La copie d'efférence est une copie des commandes motrices, signal envoyé par le modèle inverse au système moteur. Dans l'exemple de la production de parole, elle est envoyée au modèle direct qui stimule les centres proprioceptifs et auditifs. Cette copie est utilisée par le modèle direct pour anticiper l'action et informer le SNC sur les conséquences des actes engagés avant même qu'une information sensorielle issue de l'état réalisé soit disponible. Les concepts de copie d'efférence et de décharge corollaire (cf. p.9, plus bas) ont été introduits dans les travaux sur la vision pour expliquer la constance visuo-spatiale, i.e. comment l'image visuelle perçue reste stable lors d'un mouvement du globe oculaire (von Helmholtz, 1866).

Le modèle interne direct décrit alors pour une action l'association entre des commandes motrices et leurs conséquences en émettant une prédiction de cette action : prédiction basée sur les représentations déjà présentes dans le modèle. Dans le cas de la production de la voyelle /i/, le modèle direct va permettre d'évaluer les mouvements articulatoires qui vont résulter des commandes motrices envoyées au système moteur et ainsi de voir si ces commandes sont adaptées à l'objectif : production de /i/ (comparaison état désiré/prédiction, voir figure I.4, 2). Si ces commandes ne sont pas tout à fait adaptées, elles peuvent ainsi être réajustées en ligne avant d'avoir un retour proprioceptif et auditif sur ce qui a été effectivement produit. La capacité à prédire les conséquences d'un acte moteur est essentielle pour l'ajustement de l'action en cours par rapport aux intentions (suivi de l'action) ainsi que pour le sentiment de génération d'action (attribution de l'action) (Wolpert, Doya, & Kawato, 2003).

Trois comparaisons sont effectuées entre les différents états du modèle de contrôle moteur et permettent de rendre compte des notions de contrôle et d'agentivité (qui fait l'action) (Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000). Ces comparaisons sont représentées par le signe comparateur (croix encerclées) sur la figure I.4. Selon ces auteurs :

- La comparaison entre la sortie effective et l'état désiré (comparaison 1, figure I.4) sert à ajuster les paramètres de l'action si nécessaire et à améliorer le modèle inverse en vérifiant que les commandes motrices générées ont effectivement mené à la réalisation de l'état désiré. Si ça n'est pas le cas, le modèle inverse en est informé (trait pointillé, figure I.4) et adapte les commandes motrices. Cette comparaison sert aussi à savoir que c'est bien notre corps qui est en mouvement : c'est la sensation de propriété (Franck, & Thibaut, 2003).
- La comparaison entre l'état désiré et l'état prédit (comparaison 2, figure I.4) permet de la même manière d'améliorer et de détecter les erreurs du modèle inverse (trait pointillé, figure I.4) Elle permet d'ajuster, si nécessaire, les commandes motrices avant que l'action ait été effectivement produite. L'ajustement est donc plus rapide que celui résultant de la première comparaison car il ne nécessite pas l'exécution motrice effective de l'action et l'attente du retour périphérique via l'état réalisé.
- La comparaison entre la sortie effective et la sortie prédite (comparaison 3, figure I.4) permet d'ajuster le modèle direct pour les prédictions futures (trait pointillé, figure I.4) mais aussi de savoir qui est l'agent de l'action (Franck, & Thibaut, 2003).

### *Décharge corollaire*

La dernière comparaison décrite s'effectue entre deux signaux, le *feedback* (retour) sensoriel vécu provenant de l'état réalisé et le *feedback* sensoriel prédit ou « décharge corollaire ». La décharge corollaire correspond aux conséquences sensorielles prédites (Sperry, 1950). Si les deux signaux sont similaires, autrement dit si la décharge corollaire correspond au *feedback* sensoriel vécu alors la sensation est probablement auto-générée (Blakemore *et al.*, 2000). Plus précisément et selon Frith, Blakemore, et Wolpert (2000), dans notre exemple de production de parole, cette comparaison prédit/vécu envoie une information aux systèmes auditifs. Si la différence entre la décharge corollaire (/i/) et le *feedback* sensoriel vécu (/i/) est nulle, le signal sortant de cette comparaison va atténuer l'activation auditive résultant de l'entente de notre propre voix pour permettre de faire la différence entre notre auto-production de parole et la production de parole générée extérieurement.

Cette atténuation des aires auditives mérite d'être explicitée. Ainsi, l'inhibition des aires auditives a notamment été mise en évidence par Ford, Mathalon, Heinks et collègues (2001). Ils ont utilisé la technique d'électroencéphalographie (EEG, cf. annexe II.1.1) pour étudier la composante N1, qui est générée dans le gyrus temporal supérieur (cortex auditif) lors de l'écoute de stimuli auditifs transitoires. Notons que, lors de la présentation de stimuli transitoires, l'amplitude de cette composante diminue si le cortex auditif est déjà occupé à traiter d'autres stimuli auditifs. Ainsi une diminution de l'amplitude de la composante N1 dans une condition X, par rapport à une condition de repos, signifie que, dans la condition X, le sujet est engagé dans un traitement auditif concurrent. Ford et collègues ont ainsi étudié une condition de production orale de voyelles et une condition d'écoute de ces productions a posteriori chez 7 sujets contrôles. Dans chacune de ces conditions, des stimuli audio transitoires étaient présentés de façon répétée. Les auteurs ont observé que l'amplitude de la N1 était plus faible dans la condition de production orale que dans la condition d'écoute. Les auteurs concluent au rôle de la décharge corollaire comme atténuateur des aires sensorielles correspondant à la modalité active pour les événements auto-générés par rapport aux événements externes. Ces résultats sont similaires à ceux d'études en magnétoencéphalographie (MEG, cf. annexe II.1.2) (Houde, Nagarajan, Sekihara, & Merzenich, 2002 ; Martikainen, Kaneko, & Hari, 2005) qui ont montré que, l'activité du cortex auditif était réduite pendant la production de parole par rapport à l'écoute externe de notre parole. L'équipe de Ford et Mathalon (2001, 2004, 2005) a également étudié la population schizophrène et montré que la décharge corollaire est déficiente dans cette population. Ces études sont explicitées dans le paragraphe 3.4 du chapitre II.

Par ailleurs, Frith, Liddle, Friston et Frackowiak (1991) ont examiné, en tomographie par émission de positons (TEP ; cf. annexe II.2.1), les activations cérébrales de quatre sujets masculins droitiers pendant qu'ils généraient des mots en parole à voix haute. Comparée à une condition de répétition de mots, la condition de génération de mots entraînait l'augmentation d'activation cérébrale dans le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche et une atténuation de l'activation dans le gyrus temporal supérieur bilatéralement. Les auteurs concluent en faveur du modèle d'atténuation des aires perceptives par la décharge corollaire qui, pour ces auteurs, viendrait des régions frontales. Plus récemment, Christoffels, *et al.* (2010) ont confirmé, grâce à l'IRMf, l'atténuation du gyrus temporal supérieur gauche lors de la production de parole à voix haute avec retour auditif par rapport à sans retour auditif.

Ces études suggèrent que l'auto-production de parole s'accompagne d'une atténuation de l'activation des aires auditives résultant de la stimulation auditive du signal de parole auto-produit (plus spécifiquement au niveau du cortex auditif primaire (situé dans le gyrus temporal supérieur gauche)). Le cortex auditif répondrait alors de manière différente à un stimulus de parole auto-généré qu'à un stimulus de parole extérieur.

Une fois l'inhibition des aires auditives par l'auto-production de parole mise en évidence, il a ensuite été montré que cette inhibition pouvait être modulée par le *feedback* sensoriel vécu. Cette modulation a été étudiée grâce au paradigme d'altération du retour auditif qui permet de modifier, en partie, le *feedback* sensoriel vécu. L'hypothèse est qu'une altération du retour auditif vécu entraînerait une discordance entre la décharge corollaire et le *feedback* sensoriel vécu et donc modulerait l'atténuation des aires auditives : si le *feedback* ne correspond pas à la prédiction, l'activation des aires perceptives est moins atténuée. Certaines études ont manipulé la fréquence fondamentale i.e. la hauteur du son (McGuire, Silbersweig, Murray *et al.*, 1996; Fu *et al.*, 2006, Heinks-Maldonado, Mathalon, Gray, & Ford, 2005 ; Allen, Amaro *et al.*, 2007). Ainsi, Fu *et al.* (2006) ont étudié 30 sujets masculins lors d'une tâche de retour auditif verbal. Les participants lisaient à haute voix des adjectifs présentés sur un écran et entendaient simultanément dans un casque soit leur propre voix, soit leur propre voix déformée (fréquence fondamentale altérée), soit une voix étrangère masculine (autrui inconnu), soit une voix étrangère déformée (fréquence fondamentale altérée). A la suite de la présentation de chaque stimulus, les participants devaient dire quelle était la source de la voix entendue. Au niveau comportemental, les sujets faisaient plus d'erreurs d'attribution quand le retour auditif était constitué de leur voix déformée, confirmant le rôle de la comparaison entre état réalisé et état prédit dans l'attribution de l'action. L'activité cérébrale dans le gyrus temporal supérieur gauche était supérieure quand le retour auditif était modifié par rapport aux autres conditions et également quand les attributions étaient correctes par rapport à quand il y avait des erreurs. Les auteurs ont interprété ces résultats comme une confirmation de l'existence du modèle de contrôle interne de l'action puisqu'une différence entre les états prédit (*feedback* sensoriel prédit) et réalisé (*feedback* sensoriel vécu) aboutit à une non-atténuation des aires auditives sensorielles. D'autres études ont manipulé le temps de latence entre la production et le retour auditif (Hashimoto & Sakai, 2003, Tourville, Reilly, & Guenther, 2008) et d'autres encore ont manipulé le retour auditif en ajoutant du bruit (Houde *et al.*, 2002 ; Christoffels, Formisano, & Schiller, 2007 ; Christoffels, *et al.*, 2010). Toutes ces études ont montré une augmentation de l'activité cérébrale temporale postérieure bilatérale d'autant plus importante que le retour auditif est fortement perturbé. L'atténuation serait alors modulée par le degré de discordance entre le *feedback* auditif vécu et le prédit : plus la discordance est grande moins l'atténuation est importante.

Dans le cas de la parole, la comparaison entre la décharge corollaire (conséquences sensorielles prédites) et les conséquences sensorielles vécues aurait par conséquent un rôle de filtre des données sensorielles. Quand elle est nulle, cela annulerait les données sensorielles entrantes et entraînerait une diminution des expériences sensorielles consécutive à l'atténuation des aires auditives. Quand elle est non nulle (soit par altération, soit par absence de décharge corollaire, ce qui est le cas pour des événements externes), il y aurait une augmentation de la saillance des expériences sensorielles vécues consécutive à la baisse de l'atténuation des aires auditives.

### *Self-monitoring (suivi de soi)*

Le comparateur décharge corollaire/*feedback* sensoriel vécu jouerait un rôle important dans le suivi de soi. Le suivi de soi peut se définir comme un mécanisme central qui autorise à un agent de contrôler ses intentions d'actions (Farrer, & Franck, 2007). Il s'agit d'un processus général qui peut s'appliquer à la parole. Dans ce cadre, ce mécanisme aurait comme base physiologique le comparateur décharge corollaire/*feedback* sensoriel vécu et impliquerait alors l'atténuation des aires auditives. Le suivi de soi verbal permettrait alors de corriger en ligne nos productions de parole (suivi de l'action) et de s'assurer de l'origine de ces productions (attribution de l'action). Ce suivi de soi serait altéré chez les patients schizophrènes et plus spécifiquement chez les patients souffrant d'HAVs (pour revue, Farrer, & Franck, 2007).

### *Suivi de l'action*

Plus généralement, le modèle direct servirait à anticiper les conséquences sensorielles de nos actions, à traiter efficacement ce que nous vivons et à instantanément implémenter des adaptations sensorimotrices pour aligner nos expériences vécues et prédites (Ford, Gray, *et al.*, 2005). L'atténuation des aires sensorielles tiendrait compte du retour auditif et conduirait à un traitement moins poussé de ce dernier dans le cas où il serait similaire au retour prédit. Ceci permettrait de réguler la participation du retour auditif dans le contrôle constant de la parole. En effet, la boucle du retour auditif vers les commandes motrices et l'éventuelle adaptation de celles-ci est assez longue (environ 200ms, Houde *et al.*, 2002) et si ce retour était toujours nécessaire pour le contrôle en ligne de la production de parole alors ces délais trop importants mèneraient à une instabilité du système de contrôle moteur. Les sujets sont pour autant capables d'adapter leurs productions en fonction de leur retour auditif malgré la durée de la boucle (e.g. Houde *et al.*, 2002). L'inhibition des aires sensorielles auditives pendant la production de parole servirait alors à atténuer le rôle du retour auditif, à un niveau proportionnel à son éventuelle altération, pour qu'il puisse être utilisé efficacement dans le contrôle en ligne de la parole.

### *Attribution de l'action*

Pour la plupart des chercheurs dans ce domaine, la comparaison entre décharge corollaire et *feedback* sensoriel vécu servirait également à faire une distinction entre les auto-productions et les productions externes (Blakemore, 2003). Le fait de soustraire les conséquences auditives prédites du signal auditif perçu correspondant à une auto-production permettrait alors de focaliser l'attention sur les informations sensorielles non-prédites et potentiellement importantes (Houde *et al.*, 2002 ; Heinks-Maldonado *et al.*, 2005 ; Ford, Gray *et al.*, 2005). Pour d'autres, le modèle interne direct dans son intégralité, permettrait la distinction entre les événements internes et ceux externes (Martikainen, Kaneko, & Hari, 2005). Enfin pour Frith (2002) et Jones et Fernyhough (2007b), la distinction production auto-générées vs. externe aurait lieu avant la comparaison et serait liée à l'existence d'une décharge corollaire (celle-ci n'existe pas pour des événements extérieurs) mais cela n'est pas explicitement détaillé.

Le modèle interne direct a pour rôle de prédire les conséquences sensorielles d'une action à partir d'une copie des commandes motrices correspondant à celle-ci (copie d'efférence). Pour cela ce modèle se base sur les expériences passées (apprentissage). Cette prédiction donne lieu à une décharge corollaire qui permet alors de contrôler la performance à venir en la comparant à l'état désiré et de déterminer l'agent de l'action en la comparant à la sortie réalisée. Au-delà de l'apprentissage et du contrôle d'une action, ce modèle direct est particulièrement important dans notre projet car il explicite les notions d'agentivité de l'action et de suivi de soi dans l'action, qui pourraient être altérées chez les patients schizophrènes et spécifiquement ceux souffrant d'HAVs. Nous verrons notamment par la suite que certaines théories neurocognitives expliquent quelques symptômes de la schizophrénie comme les délires ou les hallucinations par un dérèglement de ce modèle.

### **1.2.2.2 Implémentation cérébrale : le modèle de Guenther**

Guenther, Ghosh, & Tourville (2006) proposent, en s'appuyant sur des études d'imagerie cérébrale et de contrôle moteur, un modèle sensori-moteur de la production du langage, nommé DIVA, pour « *Directions Into Velocities of Articulators* » (« des objectifs aux vitesses des articulateurs ») (voir figure 1.5). Ce modèle rend compte des interactions entre les aires corticales motrices, somato-sensorielles et auditives durant la production de parole. Ces auteurs expliquent la production du langage à partir de représentations sonores de phonèmes transformées en commandes motrices. Ce modèle contient deux systèmes de contrôle, un proactif (*feedforward*) qui, au cours du développement de la production langagière, apprend les commandes motrices liées aux différents sons de la langue et un système de rétroaction (*feedback*), qui vérifie la bonne réalisation de l'objectif de départ en comparant la réponse attendue et la réponse effective. Cette comparaison peut être rapprochée de celle présentée dans le modèle de contrôle moteur exposé au paragraphe 2.2.1 de ce chapitre. Le modèle DIVA avec les deux systèmes et leurs localisations cérébrales respectives est représenté dans la figure 1.5. Le point de départ de ces deux systèmes est ce que les auteurs appellent « une carte des sons de parole » (« *speech sound map* »), située dans le cortex prémoteur ventral gauche (voir figure 1.5). Ensuite les deux systèmes de contrôle fonctionneraient en parallèle, dans des régions cérébrales différentes. Pour le système proactif, les corrélats cérébraux sont le cervelet et le cortex moteur primaire bilatéral (partie en violet de la figure 1.5). Ceux du système de rétroaction sont plus nombreux car ce système envoie deux signaux en parallèle, un signal vers le cortex temporal supérieur bilatéral pour comparer la production auditive prévue à celle réalisée (voir figure 1.5, « *auditory error map* ») et un vers le cortex pariétal inférieur bilatéral pour comparer les réponses somato-sensorielles prévues à celles effectuées (voir figure 1.5, « *somatosensory error map* »). Les signaux proactifs et rétroactifs des commandes motrices sont combinés dans les cartes de vitesse et position articulaires (« *articulatory velocity and position maps* »), localisées dans le cortex moteur. A partir de ce signal, le système moteur peut adapter sa commande motrice et effectuer des corrections éventuelles.



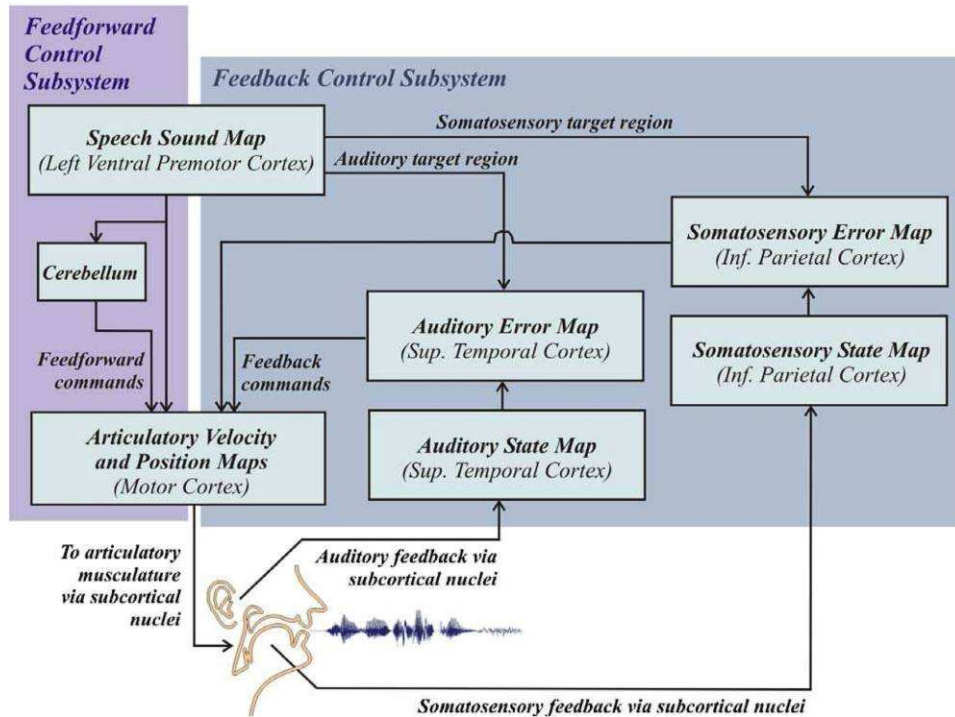


Figure 1.5 : Modèle de production de la parole par Guenther *et al.*, 2006. Lorsqu'un locuteur a l'intention de parler, il active la carte sonore de parole (*speech sound map*) qui initie deux systèmes de contrôle. Le système proactif (*feedforward*) permet de calculer les commandes motrices (via le cervelet (*cerebellum*)) et les cartes de vitesse et position articulaires (*articulatory velocity and position maps*). Le système rétroaction (*feedback*) se divise en deux voies, une vers les régions auditives cibles et une vers les régions somato-sensorielles cibles. Au niveau auditif le signal entendu (*auditory state map*) est comparé au signal attendu (résultat de la comparaison dans *auditory error map*) et au niveau somato-sensoriel le signal réalisé (*somatosensory state map*) est comparé au signal attendu (résultat de la comparaison dans *somatosensory error map*). Les signaux de comparaison sont transmis au cortex moteur (*motor cortex*) où sont générées les cartes de vitesse et position articulaires permettant la réalisation et la correction des mouvements articulaires.

De la même façon que le modèle de contrôle moteur présenté au paragraphe 2.2.1, ce modèle est intéressant dans le cadre de notre projet car il évoque la notion de contrôle de l'exécution de l'action motrice figurée par un envoi parallèle de signaux vers les aires sensorielles auditives et une prédiction de la sortie désirée. Ce système *feedback* permet d'indiquer aux aires sensorielles comment l'action a été produite, et d'agir en conséquence. Les deux systèmes se rejoignent dans le cortex moteur. Il diffère cependant du modèle de Wolpert car les comparaisons effectuées ne sont pas les mêmes ; il en existe trois dans ce dernier alors que le modèle de Guenther n'en propose qu'une, la comparaison entre sortie prédite et sortie vécue (comparaison 3 dans la figure 1.4). De plus, dans le modèle de Guenther et collègues, cette comparaison n'envoie pas de signal vers le modèle direct d'une part et, ne se dirige pas vers les aires perceptives mais vers le cortex moteur d'autre part. Par ailleurs, le modèle de Guenther et collègues met en valeur la multiplicité des retours sensoriels en précisant l'existence de deux prédictions : une auditive et une somato-sensorielle qui sont comparées avec leurs retours vécus respectifs. Enfin, le modèle de l'équipe de Guenther a l'avantage de préciser quelles régions cérébrales sont impliquées dans les différents traitements.

Pour résumer cette partie sur les substrats neuronaux de la production et de la perception de la parole, les corrélats cérébraux du langage forment un ensemble de réseaux interconnectés, modulés par la variabilité anatomique cérébrale inter-individuelle ainsi que par la plasticité cérébrale. Les deux centres de production motrice et de compréhension sémantique identifiés au XIX<sup>ème</sup> siècle (aires de Broca et de Wernicke) ont été confirmés comme faisant partie de ce réseau bien que leurs rôles exacts restent encore à préciser et qu'il a été montré qu'ils interviennent aussi dans des réseaux cérébraux correspondant à la réalisation de fonctions cognitives plus larges. Les interactions entre ces deux centres ont en outre été approfondies grâce aux avancées en neuroimagerie. Les aires frontales d'où est émise la production motrice de la parole modulerait alors les aires temporales de compréhension de la parole à travers une copie d'efférence permettant un *feedback* immédiat de la production de parole non encore produite d'une part et un sens d'agentivité de l'action en cours d'autre part. Les aires associatives participeraient également à la modulation temporelle lors de la production de parole ainsi qu'à des traitements poussés lors de la compréhension de la parole.

### I.3 Modèle de la parole intérieure

L'objectif de cette thèse est l'exploration de l'hallucination auditive verbale qui, comme il sera plus précisément explicité lors du deuxième chapitre, peut être vue comme un dysfonctionnement de la parole intérieure. De ce fait, je décris ici ce mode particulier de production de parole.

Le modèle de contrôle moteur inspiré de Wolpert, Ghahramani, & Jordan (1995) et décrit au paragraphe I.2.2.1, ainsi que le modèle de production de parole de Guenther *et al.* (2006) (§ I.2.2.2) prennent en compte la notion de suivi de soi en production orale de parole, c'est-à-dire le fait de savoir que c'est nous qui sommes à l'origine de la parole produite et perçue. Cette notion renvoie à celle de la conscience de soi, ce qui fait que nous savons que c'est nous qui faisons l'action. On pourrait imaginer que ce système de contrôle de suivi de soi est également valable pour la parole intérieure.

La parole intérieure peut être considérée comme une simulation mentale de la parole, dans le sens où elle partage les caractéristiques de la parole orale (débit d'élocution, activité neuronale, muscles recrutés) mais sans exécution motrice articulatoire complète et finale. Une hypothèse de continuité entre action imaginée et action effectuée (cf. Jeannerod, 1994 ; Decety, & Jeannerod, 1996) pourrait ainsi être appliquée à la parole : la parole intérieure consisterait en de la parole à voix haute dans laquelle le processus d'exécution motrice a été inhibé. Cette hypothèse de continuité de la parole est appuyée par des études d'électromyographie (EMG)<sup>1</sup> semblant montrer une augmentation de l'activité musculaire oro-faciale et/ou laryngée lors de tâches de lecture silencieuse (McGuigan, & Dollins, 1989), de récitation mentale (Livesay, Leibke, Samaras, & Stanley, 1996) ou encore lors de rêves (Shimizu, & Inouye, 1986). Nous précisons ces études au chapitre III.

<sup>1</sup> L'électromyographie est une technique d'enregistrement des courants électriques liés à une activité musculaire. Cette technique sera explicitée en détails dans la partie 1 du chapitre III.

En particulier, Livesay et collègues (1996) étudièrent 20 sujets pendant une tâche de récitation mentale et une tâche de visualisation d'objets. Ils enregistrèrent l'activité musculaire par EMG de surface du muscle orbicularis oris (voir figure III.3) et du fléchisseur du bras non dominant. De même, ils mesurèrent la température à la surface de la peau et le rythme cardiaque. Les résultats révélèrent une augmentation de l'activité musculaire moyenne de la lèvre lors de la récitation mentale par rapport au repos. Cette augmentation ne se retrouvait pas lors de la tâche de visualisation. Aucune variation d'activité musculaire du bras n'a été observée entre les différentes tâches. Il existe ainsi des arguments physiologiques pour l'hypothèse d'une ressemblance mécanique entre la parole orale et la parole intérieure.

Un deuxième argument quant à l'hypothèse de continuité provient des protocoles des études d'imagerie cérébrale sur la production de parole. En effet, durant les premières années de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la production de parole orale n'était pas possible dans le scanner du fait du bruit ambiant et surtout des artefacts de mouvements que cela entraînait. Par conséquent, les différentes études utilisaient la parole intérieure pour examiner les substrats neuronaux de la parole orale. D'un côté, quelques études IRMf utilisant une méthode adéquate d'acquisition des données (pour la production en voix haute) (Yetkin *et al.*, 1995 ; Palmer *et al.*, 2001) trouvèrent des activations similaires mais d'amplitude moindre pour la production intérieure par rapport à la production orale. Une grande différence entre les deux modes de production est l'absence d'activation du cortex moteur primaire dans les tâches de parole intérieure, ce qui va de pair avec le fait que celle-ci ne soit pas articulée. D'un autre côté, Shuster et Lemieux (2005), ainsi que Christoffels, Formisano, et Schiller (2007) ont observé des activations cérébrales différentes pour le mode oral et le mode intérieur. Enfin, il existe quelques études non conclusives (Barch *et al.*, 1999 ; Huang, Carr, & Cao, 2001) dans lesquelles les auteurs suggèrent une non-continuité entre les deux modes de parole bien que leurs résultats neuro-fonctionnels penchent davantage vers une ressemblance. Les inconvénients liés à l'utilisation de la parole intérieure dans les protocoles d'imagerie cérébrale sont l'absence de retour sur la bonne exécution de la tâche (quelle production et à quel moment) par les participants d'une part et une moindre activation cérébrale résultante d'autre part. De plus, peu d'études ont été menées avec des conditions et protocoles suffisamment similaires pour être rigoureusement comparables et il devient par conséquent difficile de les interpréter et de tirer des conclusions franches sur la validation d'une hypothèse de continuité entre parole orale et parole intérieure.

Enfin, un troisième argument en faveur de l'hypothèse de continuité entre parole à voix haute et parole intérieure vient des études d'atténuation des aires auditives en production de parole intérieure. Nous avons vu au paragraphe 2.2.1 que la production de parole orale entraîne l'atténuation des aires auditives. Ceci permet de contrôler l'action en cours et d'ajuster rapidement la production d'une part, et permet de distinguer entre auto-production et production externe, d'autre part. Cette atténuation a aussi été mise en évidence, dans un premier temps lors de production de parole subvocalisée (sans vocalisation mais avec articulation) (Paus, *et al.*, 1996 ; Numminen, & Curio, 1999) et dans un deuxième temps lors de la production de parole intérieure (Ford, & Mathalon, 2004). Ces études suggèrent que la parole intérieure est traitée de manière similaire à la parole à voix haute et donc qu'elle peut être considérée comme une action de parole avec une inhibition motrice. De plus, ces études montrent que l'activité des aires

auditives est modulée par des mécanismes autres que sensoriels et moteurs, notamment, et ainsi confirment la présence d'une décharge corollaire dans l'auto-production d'action de parole.

La production de parole intérieure implique le gyrus frontal inférieur gauche, l'insula, l'aire motrice supplémentaire, le gyrus cingulaire antérieur, le lobule pariétal inférieur (McGuire, Silbersweig, Murray, et al., 1996, Yetkin et al., 1995 ; Baciú et al., 1999 ; Barch et al., 1999 ; Huang et al., 2001 ; Palmer et al., 2001 ; Shergill et al., 2001). Certaines études observent des activations dans le cortex cingulaire postérieur (Baciú et al., 1999 ; Huang et al., 2001) et dans le gyrus temporal moyen (Friedman et al., 1998 ; Huang et al., 2001). La production de parole intérieure partage ces aires avec celle de la parole à voix haute, mais on note des différences, telles qu'une activation plus intense du GFI pour la parole à voix intérieure par rapport à la voix haute (Yetkin et al., 1995). A l'inverse des activations dans le cortex moteur primaire, dues à l'articulation, ont été observées pour la production de parole à voix haute (Palmer et al., 2001 ; Huang et al., 2001). De plus, il semblerait que la parole intérieure, utilise les mêmes mécanismes de contrôle de l'action et d'attribution de l'action, illustrée par la présence d'une décharge corollaire et une atténuation des aires auditives lors de sa production.

Pour autant, on a aussi pu noter des ambiguïtés quant aux études cérébrales sur la parole intérieure saine (Barch *et al.*, 1999 ; Huang *et al.*, 2001) et par conséquent, l'étude de la parole intérieure pathologique et de ses mécanismes de production pourra aider à mieux appréhender l'étude et la compréhension des processus de traitement de la parole intérieure chez le sujet sain.

Dans ce contexte, nous nous placerons dans l'hypothèse d'un réseau au moins partiellement commun entre la parole orale et la parole intérieure et de ce fait à l'instar d'autres équipes, nous appliquerons l'hypothèse de l'exploitation du modèle du contrôle moteur à la parole intérieure. En effet, certains auteurs (Ford, & Mathalon, 2004 ; Seal, Aleman, & McGuire, 2004 ; Jones, & Fernyhough, 2007a,b) proposent d'appliquer cette hypothèse à la parole intérieure et remplacent implicitement le système moteur par une simulation du système moteur et l'expérience sensorielle vécue par une simulation de l'expérience comme cela est illustré dans la figure I.6. Cette hypothèse n'est pas pleinement explicitée et de ce fait cette partie du modèle reste floue. En effet, cette application au domaine de la parole intérieure suscite quelques questions :

- Le simulateur du système moteur est-il différent du modèle direct ?
- Si c'est le cas, en quoi pourrait-il être différent ?
- S'il est identique, pourquoi aurait-on besoin d'une deuxième voie ?

Nous reviendrons sur ces questions au chapitre VI.

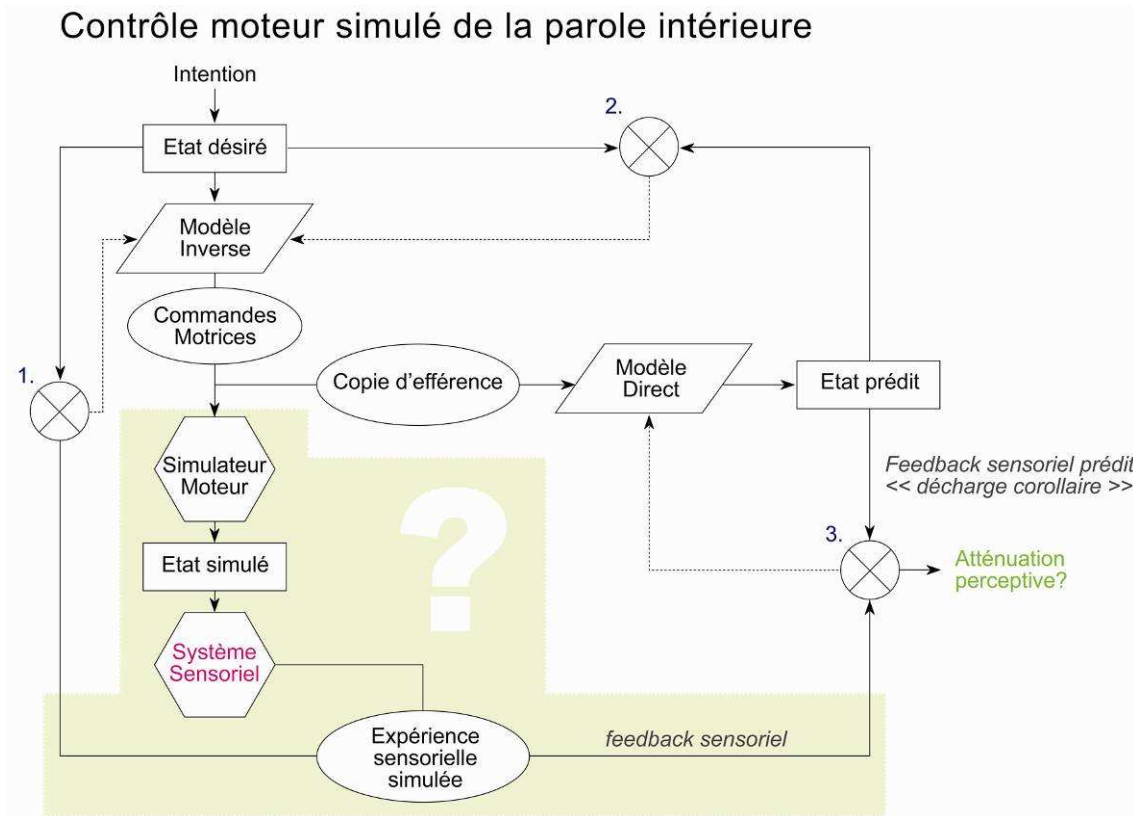


Figure I.6 : Modèle du contrôle moteur appliqué à la parole intérieure.

## Chapitre II

# Les hallucinations auditives verbales

---

Les hallucinations auditives verbales sont un des symptômes les plus invalidants de la schizophrénie. De plus, dans cette pathologie, ce phénomène est généralement fréquent et élaboré. Pour ces raisons, nous avons délimité notre étude des HAVs à la population schizophrène dont j'expose les grandes caractéristiques cliniques ci-dessous.

### II.1 La schizophrénie

La schizophrénie a été mise en évidence à l'aube du XX<sup>ème</sup> siècle par le psychiatre allemand M.E. Kraepelin (1899) qui regroupa, sous le nom de «dementia praecox», différents symptômes pathologiques caractérisés par une absence d'évolution favorable, dont la démence paranoïde. En 1911, le psychiatre suisse E. Bleuler abandonna le terme de démence précoce au profit de schizophrénie qui, selon lui correspondait mieux à l'état de dissociation psychique chez un patient (schizo en grec = coupure). Il reconnut alors la variabilité de la sévérité des symptômes d'un individu à l'autre et donc le fait qu'il s'agissait là d'un même terme utilisé pour parler d'un ensemble de psychoses. Bleuler identifia alors quatre sous-groupes de schizophrénies : paranoïde, catatonie, hétérophrénie, simple. Kraepelin et Bleuler ont ainsi eu une influence considérable sur les recherches ultérieures concernant la schizophrénie et sont encore considérés aujourd'hui comme les « pères » de cette maladie.

La définition du Grand dictionnaire de la psychologie (Postel, 1999) décrit la schizophrénie comme une « psychose grave survenant chez l'adulte jeune, habituellement chronique, cliniquement caractérisée par des signes de dissociation mentale, de discordance affective et d'activité délirante incohérente, entraînant généralement une rupture de contact avec le monde extérieur et un repli autistique ». Cette définition reste aujourd'hui très pertinente.

La schizophrénie touche environ 1% de la population générale, quelle que soit la culture, ce qui équivaut à 600 000 personnes en France, ces chiffres pouvant varier en fonction des

critères diagnostiques utilisés (Franck, 2006). Il s'agit de la pathologie psychiatrique la plus fréquente après la dépression. Elle touche généralement les personnes entre 18 et 25 ans mais peut aussi survenir plus tard, comme c'est le cas pour un certain type de schizophrénie se déclenchant chez les femmes de plus de 40 ans (Franck, 2006). Actuellement, le traitement médicamenteux est généralement lourd avec la prise de neuroleptiques typiques<sup>2</sup>, et atypiques<sup>3</sup>, souvent accompagnés d'antidépresseurs ainsi que d'autres médicaments traitant les effets collatéraux de la maladie. La pharmacothérapie s'accompagne couramment d'un suivi psychologique. On accorde aujourd'hui une importance particulière au suivi psychologique du patient avec l'avènement de plusieurs nouvelles méthodes : ACT (traitement communautaire assertif) (Dixon, 2010), thérapie cognitive comportementale (Kingdon *et al.*, 2010), remédiation cognitive (Franck, 2006), psychanalyse. Pour autant les patients se retrouvent souvent marginalisés et sans travail. Ainsi, bien que 20 à 25% des patients vivent normalement grâce au traitement, le suicide représente 10% des décès dans cette population (Franck, 2006). A ce propos, le traitement des patients a notablement progressé avec toujours plus de prise en compte de l'individu. Notons cependant que l'on peut aisément retomber de nos jours dans le travers de l'incarcération des malades mentaux, par insuffisance de moyens appropriés entraînant une surcharge des hôpitaux psychiatriques et un nombre de soignants trop faible.

### *Symptomatologie de la schizophrénie*

Il existe une hétérogénéité considérable des symptômes amenant la recherche actuelle à parler « des schizophrénies » plutôt que de schizophrénie (Bourgeois, 1999 ; Franck, 2006). Les principaux symptômes ont été regroupés en deux dimensions cliniques (Schneider, 1959 ; Crow, 1980). Les symptômes positifs ou de premier rang, décrivent des manifestations anormales dans le comportement mental. Ils englobent les intrusions de la pensée, la divulgation de la pensée, l'écho de la pensée, les pensées énoncées à voix haute, le vol de la pensée, les hallucinations auditives verbales (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> personne), les idées délirantes et l'incohérence du discours. Les symptômes négatifs évoquent une perte ou une absence des fonctions normales et se traduisent par un émoussement des affects, un appauvrissement du discours, une asocialité et une stéréotypie. Ces symptômes sont le plus souvent chroniques et entraînent fréquemment une détérioration intellectuelle. Un même patient peut souffrir de symptômes provenant des deux catégories. Plus récemment, une classification en trois syndromes a été proposée par Liddle (1987) : la pauvreté psychomotrice (pauvreté du langage, indifférence affective et réduction des mouvements spontanés), la désorganisation (discordance mentale et dissociation affective) et la distorsion de la réalité (délires et hallucinations). Même si la classification en symptômes positifs et négatifs est aujourd'hui largement discutée, elle reste la plus couramment utilisée.

Le diagnostic de la maladie s'établit à l'aide de deux manuels : le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV, APA, 1994) et sa version révisée DSM-IV-TR (APA, 2000), et la classification mondiale des maladies (CIM-10), éditée par l'organisation

<sup>2</sup> Les neuroleptiques typiques (« conventionnels », « de première génération ») sont des médicaments avec un effet blocage sur les récepteurs dopaminergiques D2 entraînant de forts effets secondaires (tremblements, raideur).

<sup>3</sup> Les neuroleptiques atypiques (« antipsychotique », « de seconde génération ») ont un moindre effet blocage sur D2, provoquent donc moins d'effets secondaires, et sont plus efficaces dans les formes pharmaco-résistantes des symptômes positifs et sur les symptômes négatifs.

mondiale de la santé (OMS, 1993). Dans les deux manuels, les symptômes et particulièrement celui de l'HAV (dans le cas où il est présent) doivent être présents pour au moins un mois pour pouvoir poser un diagnostic fiable. Ces deux manuels sont expliqués plus en détail dans l'annexe III.

Parallèlement aux critères différentiels, il existe des troubles cognitifs chroniques associés à la pathologie. Ils sont présents dès la phase prodromale de la pathologie (qui précède la phase aiguë de survenue de la maladie), sont la plupart du temps renforcés par l'internement et la médication, souvent handicapants et difficiles à résorber. Il s'agit notamment de troubles de la mémoire (trouble de la mémoire de travail, problème d'encodage plus que d'empan mnésique, Cairo, Woodward, & Ngan, 2006), de troubles liés à la théorie de l'esprit, de troubles dans le traitement des émotions et de troubles de l'attention (mauvaise concentration, attachement aux stimuli distrayants, mauvaise répartition de l'attention, Woodward, Cairo *et al.*, 2006). Les patients sont dans l'incapacité de produire de l'abstraction, de résoudre des problèmes, ils ne parviennent pas pleinement à s'adapter aux nouveaux stimuli. Ces troubles intensifient l'inadaptation sociale et professionnelle des patients (Bourgeois, 1999 ; Dalery & D'Amato, 1995).

### *Etiologie de la schizophrénie*

Cette maladie n'est actuellement pas encore complètement connue, des doutes et incertitudes persistent quant aux origines et causes de la pathologie. Des anomalies génétiques, biochimiques, cérébrales (morphologiques et fonctionnelles) ont pu être mises en évidence et il semblerait que plusieurs de ces facteurs interviennent dans la genèse de la maladie. Le caractère héréditaire a un rôle certain dans la vulnérabilité à la schizophrénie (Gottesman, 1991) mais celle-ci ne se déclenche pas sans facteurs environnementaux (Bourgeois, 1999). Le milieu d'habitation (urbain vs. rural) (Mortensen *et al.*, 1999), l'usage du cannabis (Henquet *et al.*, 2005), les traumatismes (familiaux, scolaires) durant l'enfance et au début de l'âge adulte (examens, difficultés professionnelles et personnelles) apparaissent comme facteurs de stress déclencheurs de la maladie sans pour autant être une des causes de celle-ci.

La schizophrénie apparaît ainsi comme une pathologie très complexe, avec des causes multifactorielles, la détérioration polygénique, l'altération biochimique et les dysfonctionnements cérébraux pouvant être des sources plausibles bien qu'un facteur déclencheur environnemental soit certainement nécessaire (voir figure II.1). Le corps médical s'accorde pour dire qu'il s'agit donc d'une pathologie neuro-développementale. Les facteurs organiques amèneraient une fragilité et prédisposeraient ainsi à la maladie. Les conditions de vie, d'éducation et autres facteurs environnementaux entraîneraient ensuite son déclenchement. La figure II.1, tirée de Franck (2006), décrit un modèle complet de la schizophrénie. Les anomalies du développement cérébral perturbent la connectivité fonctionnelle du cerveau qui se traduit par trois grandes catégories de troubles : les troubles liés à l'attribution de source d'un événement, les troubles liés au traitement des informations faciales et les troubles liés à l'adaptation. Les facteurs environnementaux de stress s'ajoutent aux troubles cognitifs et révèlent trois types cliniques de symptômes : les symptômes positifs (hallucinations, délires), les symptômes négatifs (stéréotypies, déclin affectif) et la désorganisation (de la pensée, du discours).



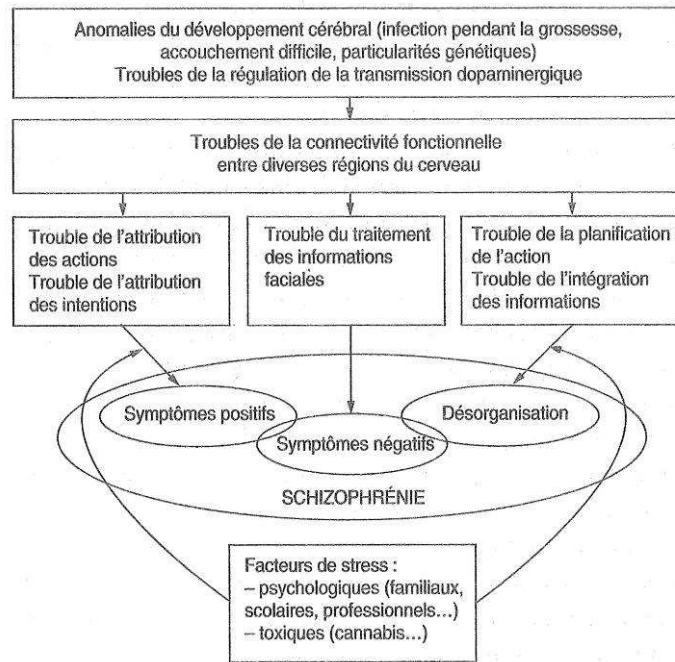


Figure II.1 : Facteurs causaux intervenant dans la symptomatologie de la schizophrénie (Franck, 2006).

La schizophrénie est « une affection fréquente, généralement sévère, hétérogène, d'évolution prolongée et invalidante, appartenant au groupe des psychoses chroniques » (communication orale, N. Franck, 2009). La symptomatologie est très variable d'un patient à l'autre, il existe plusieurs formes cliniques, plusieurs modes évolutifs et de nombreuses origines quant aux dysfonctionnements cérébraux observés. Cette importante variabilité clinique et neurobiologique, ainsi que la souffrance quotidienne des patients et leur marginalisation dans la société justifient l'intérêt de la recherche scientifique pour cette maladie. L'étudier permet d'élargir les connaissances quant aux causes et aux conséquences et pourra améliorer la qualité de vie de ces patients en détresse.

Il est donc crucial d'approfondir les recherches pour mieux comprendre les symptômes et développer de nouvelles thérapies. Parmi les symptômes, un des plus fréquents est l'hallucination auditive verbale (HAV) qui affecte entre 50% et 80% des patients souffrant de schizophrénie (Franck & Thibaut, 2003). Plus précisément, étudier le phénomène hallucinatoire dans la schizophrénie devient intéressant par deux aspects. Une meilleure compréhension de ce phénomène permettrait, au niveau neuropsychiatrique une meilleure prise en charge de la schizophrénie et au niveau neurocognitif, une meilleure appréciation des mécanismes cognitifs intervenant dans le phénomène d'HAV fournirait un éclairage sur le fonctionnement du langage humain, les HAVs étant liées, nous le verrons, à la parole intérieure.

## II.2 Les Hallucinations auditives verbales

### II.2.1 Symptomatologie des HAVs

Les hallucinations auditives verbales se définissent comme des perceptions auditives langagières en l'absence de stimuli externes. A.S. David, en 2004, formule une définition plus précise de ce phénomène : "a sensory experience which occurs in the absence of corresponding external stimulation of the relevant sensory organ, has a sufficient sense of reality to resemble a veridical perception over which the subject does not feel s/he has direct and voluntary control, and which occurs in the awake state"<sup>4</sup> (David, 2004, p.110). L'auteur met ainsi l'accent sur la réalité perceptive et sur l'apparition non contrôlable du phénomène. Une définition précise, consensuelle et complète du phénomène reste cependant difficile à générer du fait de l'importante diversité phénoménologique de l'expérience (Larøi, 2006). La suite de cette section exposera une liste non exhaustive des divers aspects de l'HAV et confirmera l'hétérogénéité du phénomène. La qualité des HAVs est classiquement évaluée à l'aide de questionnaires tels que le Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS-voices, cf. annexe III.2.3), (Haddock *et al.*, 1999), le Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ ; Chadwick, & Birchwood, 1995), le Auditory Hallucination Rating Scale (AHRS ; Haddock, 1994) ou encore le Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS, Launay, & Slade, 1981) (voir l'annexe I pour la traduction des appellations).

Les HAVs sont généralement caractérisées par la localisation de la voix (intérieur vs. extérieur de la tête), l'attribution de la voix (patient vs. autrui) et la complexité linguistique (mots isolés vs. discours) (Stephane *et al.*, 2003). Il est à noter que la notion de localisation est légèrement remise en cause puisque certains patients ne peuvent pas déterminer l'origine de la sensation (Copolov, Trauer, & Mackinnon, 2004 ; Hunter, 2004). Pour autant ce paramètre reste utile pour les études empiriques et phénoménologiques visant à mieux comprendre l'étiologie (David, 2004). Plus spécifiquement, les HAVs peuvent s'adresser au patient en employant la deuxième personne, la troisième personne (hallucinations dites Schneideriennes) ou dans certains cas l'infinitif. Les voix entendues sont habituellement personnifiées, avec une forte prévalence de la famille et des voisins mais aussi de divinités. Cette personnification peut aider à donner du sens en termes d'expériences passées et donc à élaborer un travail thérapeutique précis (David, 2004). La réalité perceptive de la voix est souvent importante, les patients rapportent entendre les voix avec la même audibilité que des voix externes ce qui rend les HAVs très convaincantes pour le patient.

Le contenu des HAVs est majoritairement malveillant avec l'occurrence d'ordres, d'insultes, de commentaires négatifs entraînant des réactions émotionnelles importantes telles que l'anxiété et l'angoisse. Ce contenu est souvent lié à des expériences traumatiques durant l'enfance qui sont ensuite refoulées et/ou à une mauvaise appréciation de soi (Beck, & Rector, 2003). Les patients élaborent alors des stratégies de réduction de ces voix en écoutant de la

---

<sup>4</sup> « Une expérience sensorielle qui apparaît en l'absence d'une stimulation externe correspondante de l'organe sensoriel impliqué, qui s'accompagne d'un sentiment de réalité suffisant pour s'apparenter à une véritable perception que le sujet n'a pas l'impression de contrôler directement et volontairement et qui survient en état d'éveil. »

musique avec des écouteurs, en se mettant des bouchons d'oreilles, en se concentrant sur une activité ou en leur répondant par exemple (Nayani, & David, 1996). Les stratégies sont très variables mais dans l'ensemble elles favorisent la focalisation vers une activité externe pour altérer le train de pensées volantes caractéristique des activités internes comme être dans le silence. La fréquence et la durée des HAVs sont également très variables selon les patients. Cela peut aller de quelques mots à des phrases entières perçues deux fois par jour jusqu'à plusieurs fois par heure (Nayani, & David, 1996).

Dans la majorité des cas, les patients sont capables de différencier la voix hallucinatoire de leurs propres pensées verbales (Hoffman, Varanko, Gilmore, & Mishara, 2008 ; Moritz & Larøi, 2008) ce qui a évoqué l'idée d'un seuil de perception auditive à franchir (Beck, & Rector, 2003).

Larøi et Woodward, dans leur revue de 2007, critiquent la symptomatologie linéaire des études précédemment citées et suggèrent l'ajout d'une distinction entre l'origine de la voix et la source de la voix. La première correspond à l'origine perçue d'un événement cognitif qui peut être soi ou autrui et la seconde correspond à la localisation subjective de l'événement dans l'espace qui se traduit par intérieur ou extérieur. Une hallucination est donc un événement cognitif intérieur et auto-généré mais mal attribué soit à une origine externe, soit à une source extérieure, soit les deux.

Dans les années 1950-1970, des études électromyographiques ont été menées pour identifier une activité musculaire laryngée et/ou oro-faciale chez des patients en état hallucinatoire. Je reviendrai en détail sur ces études dans le chapitre III et décris ici simplement les principaux résultats. En examinant une réalité physique observable du phénomène hallucinatoire, ces études ont été pionnières dans la mise en évidence d'un lien entre les HAVs et la parole intérieure. La première est celle de L.N. Gould en 1948 qui montra que 83% des patients (100 patients) assurant avoir des hallucinations auditives verbales avaient une activité myoélectrique plus intense du menton et de la lèvre inférieure que les patients qui ne souffraient pas d'HAVs. En 1949, L.N. Gould étudia sur une patiente les correspondances entre le murmure recueilli lors des hallucinations à l'aide d'un microphone et d'un amplificateur et le rapport oral de la patiente sur le contenu des hallucinations : les deux étaient très similaires. Deux autres études ont rapporté une augmentation de l'activité électromyographique des muscles oro-faciaux lors de certaines HAVs et juste avant (McGuigan, 1966 ; Inouye & Shimizu, 1970). Cependant ces résultats n'ont pas pu être répliqués par d'autres équipes (Junginger & Rauscher, 1987 ; Bick & Kinsbourne, 1987). Ces travaux seront détaillés dans le chapitre III (§ 2.1.1). Dans l'ensemble, les études suggèrent que le langage subvocal est une composante motrice des HAVs et n'y proposent aucun lien de cause à effet : il peut apparaître chez certains patients et pas chez d'autres. Si les HAVs ont une composante subvocale alors il serait possible de les supprimer en empêchant cette subvocalité par une implication de la musculature de la bouche dans une autre activité par exemple. Partant de cette hypothèse, des études comportementales ont montré qu'effectivement les activités engageant la musculature vocale et orale telles qu'ouvrir la bouche ou chantonner diminuaient considérablement les HAVs par rapport à des activités musculaires indépendantes de la parole comme fermer le poing (Bick, & Kinsbourne, 1987 ; Green, & Kinsbourne, 1990).

Il existerait donc un lien entre les HAVs et la parole intérieure et plus généralement le langage. Deux séries d'études apportent des éléments complémentaires sur le phénomène hallucinatoire et son lien avec le discours intérieur. D'une part, des études sur l'audition des patients souffrant de schizophrénie avec HAVs ont montré une absence de déficit sensoriel dans cette population (Collicut, & Hemsley, 1981) ou des déficits modulés par les facteurs attentionnels et/ou motivationnels (McKay, Headlam, & Copolov, 2000). L'hallucination auditive verbale ne serait donc pas due à un trouble sensoriel. D'autre part, Atkinson (2006) a établi une revue de la littérature sur les patients sourds souffrant de schizophrénie. Malgré leur surdité congénitale et donc leur absence de représentation auditive, ces derniers expérimenteraient des HAVs similaires à celles rencontrées par les patients entendants. L'auteur met cependant l'accent sur la définition utilisée de voix dans le sens où les patients non-entendants n'ont pas la même représentation du concept de voix que celle des entendants. Il appuie sa revue sur l'hypothèse de la mauvaise attribution du langage intérieur entraînant des HAVs (cette hypothèse sera détaillée dans le paragraphe 3.4 du présent chapitre) et souligne ainsi l'aspect cognitif cérébral plutôt que sensoriel de l'HAV.

Des aspects perceptifs, acoustiques, émotionnels et de contenu permettent de rendre compte de la symptomatologie de l'HAV. La complexité vient du fait de la variabilité individuelle considérable qui devrait transparaître dans les modèles théoriques explicatifs. L'étude phénoménologique apporte ainsi une base d'observations pour l'élaboration ultérieure de modèles explicatifs du phénomène (cf. ce chapitre, § 3).

Les HAVs dans la schizophrénie ont un lien avec la parole intérieure et ne sont pas dues à un déficit de la perception auditive. Pour étoffer la compréhension du phénomène hallucinatoire et mieux établir la relation avec la parole intérieure, il devient alors intéressant d'explorer la voie cérébrale.

### **II.2.2 Les HAVs et le cerveau**

Que se passe-t-il dans le cerveau lorsqu'une personne entend des voix que personne d'autre n'entend ? Quelles sont les régions cérébrales impliquées dans ce phénomène ?

Une des voies d'exploration la plus empruntée est celle de l'implication du lobe temporal gauche dans la production d'HAVs qui se base sur les modèles neurobiologiques du langage (cf. § I.2.1) mais s'est grandement développée grâce aux études électrophysiologiques de Penfield et Perot (1963). Ces neurologues canadiens ont stimulé électriquement différentes parties des lobes temporaux chez des sujets non psychiatriques. La stimulation électrique focale des aires primaires auditives bilatérales entraînait l'audition de bruits et celle des aires secondaires provoquait des hallucinations, musicales quand la stimulation touchait l'hémisphère droit et vaguement verbales (mots isolés) quand elle touchait l'hémisphère gauche. Un deuxième argument en faveur de l'implication du lobe temporal vient des études cérébrales anatomiques et fonctionnelles sur la schizophrénie montrant des anomalies dans le lobe temporal. Cette région interviendrait ainsi dans la genèse des HAVs bien que sa perturbation seule ne soit pas suffisante pour développer des HAVs complexes telles que celles vécues par les patients souffrant de schizophrénie.

### *Biochimie cérébrale de la schizophrénie et lien avec les HAVs*

Avant de décrire les corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels, rappelons qu'il existe un consensus sur le fait qu'un déséquilibre biochimique serait un des facteurs en lien avec la schizophrénie (Franck, 2006). Ce déséquilibre concerne l'altération des neurotransmetteurs synaptiques dopaminergiques (principalement les récepteurs D2 et D4) dans deux voies principales dopaminergiques du système nerveux central. La dopamine est un neurotransmetteur qui régule la communication entre les neurones. Chez les patients souffrant de schizophrénie, la voie méso- limbique serait hyper-dopaminergique entraînant les symptômes positifs (hallucinations, délire, agitation, angoisse). L'autre voie méso-corticale serait quant à elle hypo-dopaminergique entraînant les troubles cognitifs et les symptômes négatifs (autisme, repli affectif, apragmatisme) (Polosan, Palazzolo, & Gallarda, 2006).

L'association entre une mauvaise modulation de la dopamine et les HAVs est ainsi fondée sur deux approches. D'une part, les traitements jouant sur les circuits dopaminergiques fonctionnent assez bien dans la majorité des cas. Il s'agit des traitements neuroleptiques (« atypiques ») qui utilisent des antagonistes à la dopamine et à la sérotonine. Au niveau méso- limbique, ils bloquent les récepteurs dopamine D2, ce qui entraîne une diminution des symptômes positifs. Au niveau méso-cortical, ils bloquent la production de sérotonine, ce qui déclenche la production de dopamine (déficiente à ce niveau) et ce qui entraîne une diminution des symptômes négatifs (Polosan, Palazzolo & Gallarda, 2006). A l'inverse, la prise de drogues augmentant la libération de dopamine telles que l'amphétamine par exemple, engendre des expériences hallucinatoires (Harris, & Batki, 2000). La symptomatologie des HAVs provoquées par drogue est toutefois différente de celle des HAVs vécues par les patients psychiatriques.

Il est à noter que le système dopaminergique n'est pas le seul en cause dans la pathologie de la schizophrénie et que des recherches récentes s'intéressent à d'autres neuromédiateurs tels que la sérotonine seule et le glutamate (Théberge *et al.*, 2003 ; Stephan, Friston & Frith, 2009).

Les altérations biochimiques du réseau dopaminergique sont donc en lien avec l'existence du phénomène hallucinatoire, et ainsi au-delà de l'implication largement probable du lobe temporal, il existe d'autres structures cérébrales impliquées dans la genèse des HAVs et nous allons présenter plus en détail les études structurelles et fonctionnelles sur ce phénomène pour émettre des hypothèses sur la neuroanatomie fonctionnelle des HAVs chez les patients schizophrènes.

NB: Les deux parties suivantes utilisent des termes de neuroimagerie anatomique et structurelle. Le lecteur peut se référer à l'annexe I pour la dénomination complète des abréviations utilisées et à l'annexe II pour une explication des différentes techniques d'imagerie cérébrale.

#### **II.2.2.1 Structure cérébrale anatomique**

##### *Dans la schizophrénie*

Au niveau anatomique, il apparaît que le volume cérébral serait globalement plus petit et qu'il y aurait une apparente hypertrophie des ventricules (voir figure II.2) par rapport aux sujets sains. Le lobe temporal moyen gauche incluant l'amygdale et l'hippocampe (Wright *et al.*, 2000) et le gyrus temporal supérieur (GTS) bilatéral (Weinberger, Berman, Suddath, & Torrey, 1992 ;

pour revue Honea, Crow, Passingham, & Mackay, 2005) seraient également plus petits. Le *planum temporale* qui fait partie du lobe temporal a classiquement un volume plus substantiel dans l'hémisphère gauche, en lien avec son rôle dans la perception de parole (cf. § 1.2.1). Or cette dominance hémisphérique semblerait réduite chez les patients schizophrènes, suggérant des anomalies éventuelles dans la perception du langage (Barta *et al.*, 1997).

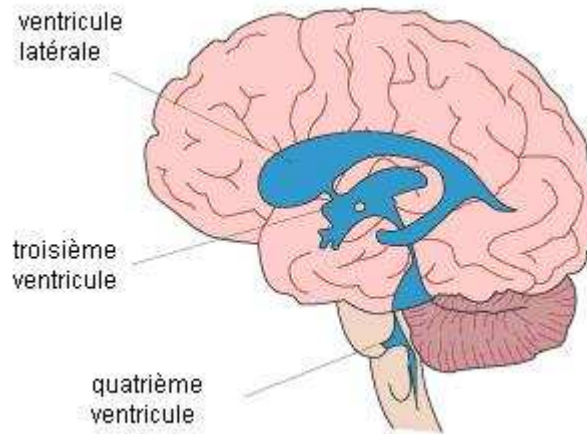


Figure II.2 : Ventricules cérébrales (<http://www.theethanperkinstrust.org.uk/B.T.Facts.html>).

#### *Pour le symptôme de l'HAV*

Plusieurs études IRM ont examiné la structure cérébrale anatomique des patients schizophrènes hallucinés. L'ensemble des études décrites ci-dessous est résumé dans le tableau II.1.

D'une part, Cullberg et Nyback, 1992 ont observé une relation entre la fréquence des HAVs et l'élargissement du troisième ventricule qui se situe dans le diencéphale au niveau du gyrus temporal.

D'autre part, une série d'études a montré une relation entre la sévérité des HAVs et le volume du gyrus temporal supérieur (GTS) gauche de telle sorte que plus les HAVs sont fréquentes et intenses plus le volume du GTS gauche est réduit (Barta *et al.*, 1990 ; Levitan, Ward, & Catts, 1999 ; Rajarethiman *et al.*, 2000 ; Shapelske *et al.*, 2002 ; Gaser *et al.*, 2004 ; Onitsuka *et al.*, 2004 ; Sumich *et al.*, 2005 ; Neckelmann *et al.*, 2006). La localisation anatomique précise dans cette région varie selon les études. Ainsi certaines études observent une réduction du volume du GTS antérieur gauche (Levitan Ward, & Catts, 1999 ; Rajarethinam *et al.*, 2000) associée à la sévérité des HAVs alors que d'autres localisent la réduction dans le gyrus transverse (Gaser *et al.*, 2004 ; Sumich *et al.*, 2005 ; Neckelmann *et al.*, 2006) ou encore dans le gyrus temporal inférieur gauche (O'Daly *et al.*, 2009). Malgré le manque de consensus sur la localisation, probablement dû à la variabilité anatomique et fonctionnelle inter-individuelle, on constate des tendances significatives vers une réduction du volume du GTS gauche qui serait corrélée avec la sévérité des HAVs.

Cependant d'autres études n'ont pas pu retrouver de différence de volume du GTS gauche entre les patients schizophrènes hallucinés et les patients schizophrènes non hallucinés (DeLisi *et al.*, 1994 ; Havermans *et al.*, 1999) ou, à l'inverse, ont trouvé une augmentation du volume du lobe temporal corrélée aux HAVs (Cullberg, & Nyback, 1992 ; Shin *et al.*, 2005).

Parallèlement, on a observé des baisses (Shapelske *et al.*, 2002 ; Gaser *et al.*, 2004 ; Shin *et al.*, 2005 ; Garcia-Marti *et al.*, 2008) ou des augmentations (Modinos *et al.*, 2009) de volume dans d'autres régions corticales, notamment le cortex frontal ainsi que dans des régions sous-corticales et dans le cervelet (Neckelmann *et al.*, 2006 ; Nenadic *et al.*, 2010).

Etude	Nb Sujets	Critère HAV	Méthode Imagerie	Résultats (volume matière grise)
Barta <i>et al.</i> , 1990	› 15 patients schizophrènes › 15 sujets contrôles	SAPS	IRM (ROI)	✗ g-GTS associée à la sévérité des HAVs
Cullberg & Nyback, 1992	› 33 patients schizophrènes	CPRS	TDM	✔ volume troisième ventricule associée à la persistance des HAVs
DeLisi <i>et al.</i> , 1994	› 85 patients schizophrènes › premier épisode › 40 sujets contrôles	SADS	IRM (ROI)	Pas de différence entre les groupes pour le volume du g-GTS et du g planum temporale
Levitan <i>et al.</i> , 1999	› 30 patients schizophrènes	SAPS › 19 patients sans HAV depuis 1 mois › 11 patients avec HAV	IRM (ROI)	✗ g-GTS antérieur associée à la sévérité des HAVs
Havermans <i>et al.</i> , 1999	› 30 patients schizophrènes › 17 sujets contrôles	HAV présentes pendant au moins 6 mois › 15 avec HAV › 15 sans HAV	IRM (ROI)	Pas de différence entre les groupes pour le volume du g-GTS antérieur, celui de l'amygdale g et celui du gyrus parahippocampal g
Rajarethinam <i>et al.</i> , 2000	› 20 patients schizophrènes › 20 sujets contrôles	BPRS › ND	IRM (ROI)	✗ g-GTS antérieur associée à la sévérité des HAVs
Shapelske <i>et al.</i> , 2002	› 72 patients schizophrènes › 32 sujets contrôles	SAPS › 41 patients avec HAVs › 31 patients sans HAVs	IRM (VBM)	✗ g-insula et lobe temporal adjacent chez HAVs par rapport aux non HAVs ✗ g-insula associée à la sévérité des HAVs
Gaser <i>et al.</i> , 2004	› 85 patients schizophrènes	SAPS › 29 patients avec HAVs	IRM (DBM)	✗ d-GFI (Broca) & GFM ✗ g-gyrus transverse (Heschl, CAP) ✗ g-GSM associées à la sévérité des HAVs
Onitsuka <i>et al.</i> , 2004	› 23 patients schizophrènes › 28 sujets contrôles	SAPS › 13 patients avec HAVs	IRM (ROI)	✗ g-GTS et g-GTM associées à la sévérité des HAVs
Shin <i>et al.</i> , 2005	› 25 patients schizophrènes premier épisode	SCID DSM-IV › 17 patients avec HAVs › 8 patients sans HAVs	IRM (VBM)	✔ Lobe frontal ✔ Lobe temporal chez HAVs par rapport aux non HAVs
Sumich <i>et al.</i> , 2005	› 25 patients schizophrènes premier épisode	PANSS	IRM (ROI)	✗ g-gyrus de Heschl associée aux HAVs

Etude	Nb Sujets	Critère HAV	Méthode Imagerie	Résultats (volume matière grise)
Neckelmann <i>et al.</i> , 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>› 12 patients schizophrènes</li> <li>› 12 sujets contrôles</li> </ul>	BPRS › ND	IRM (VBM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ g-gyrus transverse (Heschl)</li> <li>✗ g-thalamus</li> <li>✗ b-cervelet associées à la sévérité des HAVs</li> </ul>
O'Daly <i>et al.</i> , 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>› 28 patients schizophrènes</li> <li>› 32 sujets contrôles</li> </ul>	BPRS › 8 patients avec HAVs	IRM (analyse par voxel automatisée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ r-GTS</li> <li>✗ r-gyrus fusiforme</li> <li>✗ g-GTI associées à la sévérité des HAVs</li> </ul>
Garcia-Marti <i>et al.</i> , 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>› 18 patients schizophrènes avec HAV</li> <li>› 19 sujets contrôles</li> </ul>	PSYRATS	IRM (VBM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ g-GFI</li> <li>✗ d-gyrus postcentral associées à la sévérité des HAVs</li> </ul>
Modinos <i>et al.</i> , 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>› 26 patients schizophrènes avec HAV</li> </ul>	AHRS	IRM (VBM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✔ g-GFI associée à la sévérité des HAVs</li> </ul>
Nenadic <i>et al.</i> , 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>› 99 patients schizophrènes</li> </ul>	SAPS	IRM (VBM)	g-CAP, CAS g-GTS antérieur d-GTS (CAP, CAS) g- gyrus postcentral g-gyrus angulaire g-CCP (precuneus) associées à la sévérité des HAVs (pas de précision sur la direction des activations)

Tableau II.1 : Tableau récapitulatif des études sur les substrats cérébraux anatomiques liés au HAV. SAPS : Scale for the assessment of positive symptoms ; CPRS : Comprehensive Psychiatric Rating Scale ; SADS : Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia; BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale ; ND : non disponible ; SCID : Structured Clinical Interview for the DSM ; DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale; PSYRATS : Psychotic symptoms rating scale; AHRS : Auditory Hallucination Rating Scale. g : gauche, d : droite. Pour les acronymes de neuroimagerie, se référer à l'annexe I

Les résultats quant aux corrélats anatomiques des HAVs sont donc discordants. Bien que des tendances puissent être observées, notamment au niveau du GTS gauche, on ne peut pas dire qu'il existe une anomalie morphologique systématique et clairement associée aux HAVs. Les données sur l'implication du GTS gauche suggèrent néanmoins un dérèglement potentiel au niveau des circuits langagiers (cf. § 1.2.1). Par ailleurs, l'élargissement des ventricules ainsi que la réduction du volume du GTS bilatéral ont également été observés dans l'anatomie cérébrale de la schizophrénie. Ces anomalies anatomiques sont-elles ainsi une prédisposition à l'HAV qui, selon l'ampleur de la différence volumétrique en association avec d'autres facteurs déviants tels que le système dopaminergique ou le système de contrôle de l'action (cf. § 1.2.2) engendreraient ou non l'HAV ?



### **II.2.2.2 Activité fonctionnelle cérébrale**

#### *Dans la schizophrénie*

Des études d'imagerie cérébrale ont fréquemment mis en évidence une réduction du débit sanguin dans le cortex préfrontal dorsolatéral communément qualifiée d'hypofrontalité, au repos et lors de tâches cognitives mettant en jeu les fonctions exécutives (Weinberger, Berman, Suddath, & Torrey, 1992 ; Curtis *et al.*, 1998). Actuellement certaines études remettent cependant ce résultat en cause (Callicot *et al.*, 2000 ; Winterer *et al.*, 2006).

#### *Durant les HAVs*

Des études en neuroimagerie fonctionnelle ont été réalisées pour examiner l'activation cérébrale lors d'HAVs et déceler de potentielles anomalies propres.

McGuire et collègues (1993) réalisèrent une expérience innovante par imagerie cérébrale sur l'occurrence d'HAVs. L'équipe utilisa la tomographie par émission de simples photons (TESP) sur 12 hommes schizophrènes hallucinés. Les patients étaient allongés les yeux fermés et devaient lever le petit doigt gauche pour marquer les débuts et les fins des HAVs. Tous les patients ont été scannés de nouveau 19 semaines plus tard lorsque leurs HAVs avaient disparu. Une analyse en composantes principales (ACP) sur les différences d'activation entre les deux scans fournit trois facteurs expliquant 66% de la variance totale. Seul le premier facteur différait entre les deux scans. Ce facteur représentait les régions hémisphériques gauches et expliquait 28% de la variance totale. Des tests de Student effectués sur les poids de ce facteur révélèrent une augmentation d'activation cérébrale significative dans la région de Broca (BA 44), et à moindre niveau mais non significative, dans le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex temporal gauche. Aux vues de l'implication exclusive des régions hémisphériques gauches et plus particulièrement de l'aire de Broca, les auteurs suggèrent un lien entre les HAVs et le réseau de la production de parole, notamment intérieure (cf. § 1.3). L'hypothèse d'un dysfonctionnement de la parole intérieure sous-jacent au phénomène hallucinatoire, déjà évoquée par les médecins du XIX<sup>ème</sup> siècle (cf. § 1.1), est à présent soutenue par l'existence d'un substrat neurobiologique.

Auparavant, deux études utilisant la tomographie, une par TESP et une par émission de positons (TEP), avaient examiné les corrélations entre l'activité cérébrale au repos et les différents symptômes de la schizophrénie (Musalek *et al.*, 1989 ; Liddle *et al.*, 1992). La présence d'HAVs avait été associée à une activité plus forte dans l'hippocampe et dans le lobe temporal moyen gauche respectivement. A l'inverse, Cleghorn *et al.*, (1992) par TEP, avaient analysé le métabolisme du gyrus temporal supérieur, du gyrus frontal inférieur et des gyri pariétaux supérieurs bilatéraux et avaient observé un métabolisme moins intense dans les régions auditives primaires bilatéralement et dans l'aire de Wernicke bilatéralement chez les patients schizophrènes hallucinés par rapport aux patients schizophrènes non hallucinés durant l'expérience. Ils avaient aussi constaté une corrélation positive entre la fréquence des HAVs et le métabolisme du CCA et du néostriatum. Bien que l'étude de Cleghorn *et al.* (1992) corroborait l'hypothèse de l'implication des régions cérébrales langagières lors de l'occurrence d'HAVs, elle restait très limitée du fait de l'évaluation approximative de la présence d'HAVs : l'ensemble des patients vivaient des hallucinations fréquentes et l'échantillon a été séparé en deux groupes hallucinés vs non-hallucinés sur la base de la présence d'HAVs durant la prise du traceur.

L'étude de McGuire et collègues est pionnière dans le sens où elle établit un lien direct entre la présence d'HAVs et une activation cérébrale particulière et étoffe l'hypothèse d'un dysfonctionnement du langage en précisant la notion de production de parole intérieure au travers de l'activation du gyrus frontal inférieur gauche.

De façon complémentaire, Shergill, Brammer *et al.* (2000) étudièrent, par IRMf, l'activation cérébrale durant l'occurrence d'HAVs chez six patients schizophrènes. Au lieu d'un repérage des HAVs par appui sur un bouton, ils utilisèrent une méthode d'enregistrement aléatoire du signal IRMf consistant à enregistrer des scans aléatoirement puis immédiatement après à demander au patient s'il avait entendu des voix ou pas. L'activité neuronale des scans était ensuite corrélée avec ces indicatifs d'occurrences d'HAVs. Les auteurs observèrent une augmentation d'activation cérébrale associée à la survenue d'HAVs dans un large réseau cérébral comprenant le gyrus frontal inférieur gauche, l'insula bilatérale, le gyrus frontal moyen bilatéral, et les gyri temporaux supérieur et moyen bilatéraux au niveau cortical et le cortex cingulaire antérieur bilatéral, le gyrus parahippocampal/hippocampe gauche et le thalamus droit au niveau sous cortical. Ces résultats sont cohérents avec les résultats déjà évoqués d'une augmentation d'activité cérébrale dans les aires du langage, notamment celles de la perception (GTS gauche) et dans les aires sous-corticales impliquées dans les émotions (hippocampe, thalamus).

Ci-dessous je présente un tableau inspiré de celui d'Allen *et al.* (2008) récapitulant les études fonctionnelles dites d'activation des HAVs.

Etude	Nb Sujets	Critère HAV	Méthode Imagerie	Résultats
Liddle <i>et al.</i> , 1992 (relation débit sanguin régional et syndromes)	> 30 patients schizophrènes	DSM-III-R Manchester Scale (Krawieka <i>et al.</i> , 1977)	TEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ g-gyrus parahippocampal</li> <li>➤ g-lobe temporal supérieur</li> <li>➤ g-gyrus préfrontal latéral</li> <li>➤ g-striatum</li> <li>➤ d-CCP</li> <li>➤ d-GTS postérieur</li> <li>➤ d-GSM</li> </ul>
Cleghorn <i>et al.</i> , 1992	> 22 patients schizophrènes > 10 sujets contrôles	SADS-C > 12 patients avec HAVs > 10 patients sans HAVs	TEP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ b-GTS postérieur</li> <li>➤ d-Broca chez les HAV par rapport aux non HAVs</li> </ul>
McGuire <i>et al.</i> , 1993	> 12 patients schizophrènes hallucinés	PSE	TESP <i>Différence entre scans avec HAVs et scans après rémission des HAVs</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Broca</li> </ul>
Suzuki <i>et al.</i> , 1993	> 2 patients schizophrènes hallucinés > 3 patients schizoformes hallucinés	ND (DSM-III-R)	TEMP <i>Différence entre scans avec HAVs et scans après rémission des HAVs</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ g-GTS</li> <li>➤ CCA</li> </ul>
Silwersbeig <i>et al.</i> , 1995	> 5 patients schizophrènes hallucinés	ND (DSM-IV)	TEP <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ d-CCA</li> <li>➤ b-thalamus</li> <li>➤ b-gyrus parahippocampal</li> </ul>

<b>Etude</b>	<b>Nb Sujets</b>	<b>Critère HAV</b>	<b>Méthode Imagerie</b>	<b>Résultats</b>
Szechtman <i>et al.</i> , 1998	› 14 sujets contrôles	WSGC › 8 hallucinés sous hypnose › 6 non hallucinés sous hypnose	TEP	↗ CCA
Dierks <i>et al.</i> , 1999	› 3 patients schizophrènes hallucinés	ND	IRMf <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs (bouton poussoir)</i>	↗ gyrus de Heschl ↗ g-GTS ↗ g-GTM ↗ amygdale ↗ hippocampe
Lennox <i>et al.</i> , 2000	› 3 patients schizophrènes hallucinés	ND (CIM-10)	IRMf <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs (bouton poussoir)</i>	↗ b-GTS ↗ g-GPI ↗ g-GFM
Shergill, Brammer, <i>et al.</i> , 2000	› 6 patients schizophrènes hallucinés	ND (DSM-IV)	IRMf <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs</i>	↗ b-GFI (insula) ↗ g-CCA ↗ g-Cortex T ↗ d-thalamus ↗ colliculus inférieur ↗ g-gyrus parahippocampal /hippocampe
Bentaleb <i>et al.</i> , 2002	› 1 patient schizophrène halluciné › 1 sujet contrôle	ND (DSM-IV)	IRMf	↗ g-CAP ↗ d-GTM
Copolov <i>et al.</i> , 2003	› 15 patients schizophrènes › 8 sujets contrôles	SCID DSM-IV › 8 patients avec HAVs › 7 patients sans HAVs	TEP <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs (bouton poussoir)</i>	↗ d-CCA ↗ d-GFI ↗ g-GTS postérieur ↗ g-gyrus parahippocampal /hippocampe ↗ d-GTM post ↗ g-CCP
Van de Ven <i>et al.</i> , 2005	› 6 patients schizophrènes hallucinés	ND (DSM-IV)	IRMf <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs (bouton poussoir)</i>	↗ CAP (Heschl) & CAS chez 3 patients
Sommer <i>et al.</i> , 2008	› 24 patients psychotiques dont 18 schizophrènes	PANSS PSYRATS	RMf <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs (bouton poussoir)</i>	↗ r-GFI ↗ b-insula ↗ b-GSM ↗ r-GTS

Etude	Nb Sujets	Critère HAV	Méthode Imagerie	Résultats
Raij <i>et al.</i> , 2009	> 11 patients psychiatriques hallucinés dont 7 schizophrènes	PANSS BCIS	IRMf <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs (bouton poussoir)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ d-cortex parahippocampal</li> <li>↗ b-GFI</li> <li>↗ d-lobe temporal post</li> <li>↗ g-lobe temporal ant</li> <li>↗ d-CCA</li> </ul>
Diederer <i>et al.</i> , 2010	> 24 patients psychotiques dont 16 schizophrènes	PANSS PSYRATS	IRMf <i>Différence entre périodes avec HAVs et sans HAVs (bouton poussoir)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ b-GFI</li> <li>↗ b-insula</li> <li>↗ b-GFS</li> <li>↗ b-GTM</li> <li>↗ b-GTS</li> <li>↗ b-GSM</li> <li>↗ b-gyrus postcentral</li> <li>↗ b-gyrus précentral</li> <li>↗ b-LPI</li> <li>↗ cervelet</li> </ul>

Tableau II.2 : Tableau récapitulatif des études cérébrales fonctionnelles dites d'activation des HAVs. SADS-C : Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version ; PSE : Present State Examination; ND : non disponible ; DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; SCID : Structured Clinical Interview for the DSM ; WSGC : Waterloo–Stanford Group C Scale of Hypnotic Susceptibility; CIM : Classification internationale des maladies; PANSS: Positive and Negative Symptoms Scale; BCIS : Beck Cognitive Insight Scale. Pour les acronymes de neuroimagerie, se référer au à l'annexe I.

De manière générale, les études citées rapportent une augmentation d'activation cérébrale dans le lobe temporal gauche (Suzuki *et al.*, 1993 ; Dierks *et al.*, 1999 ; Lennox *et al.*, 2000 ; Shergill, Brammer *et al.*, 2000; Bentaleb *et al.*, 2002 ; Raij *et al.*, 2009) et plus particulièrement dans les gyri temporaux supérieur et moyen bilatéraux (Suzuki *et al.*, 1993 ; David *et al.*, 1996 ; Dierks *et al.*, 1999, Lennox *et al.*, 2000, Bentaleb *et al.*, 2002) dont le cortex auditif primaire gauche (Dierks *et al.*, 1999 Bentaleb *et al.*, 2002 ; van de Ven *et al.*, 2005). Des augmentations d'activation dans des structures sous-corticales comme le thalamus et le gyrus parahippocampal (Silwersbeig *et al.*, 1995 ; Shergill, Brammer *et al.*, 2000 ; Copolov *et al.*, 2003 ; Raij *et al.*, 2009) et dans le CCA (Suzuki *et al.*, 1993 ; Silwersbeig *et al.*, 1995 (cca droit) ; Szechtman *et al.*, 1998 ; Shergill, Brammer *et al.*, 2000 ; Raij *et al.*, 2009 (cca droit)) sont aussi observées. A l'instar de l'étude pionnière de McGuire et collègues, quelques études retrouvent une augmentation d'activation dans le gyrus frontal inférieur gauche (Dierks *et al.*, 1999 ; Shergill, Brammer *et al.*, 2000 ; Raij *et al.*, 2009).

L'étude de Diederer *et al.* (2010) est intéressante car au-delà des activations cérébrales concomitantes aux HAVs, ces auteurs ont aussi examiné les activations cérébrales pendant une période de 6 secondes avant le début de l'HAV. Cette période précédant l'HAV est associée à une désactivation principale dans le gyrus parahippocampal et d'autres moins marquées dans le GTS gauche, le GFM gauche, le GFI droit, l'insula droite et le cervelet. La désactivation du gyrus parahippocampal serait associée à une désinhibition en lien avec l'activité dérégulée du réseau dopaminergique, d'une part (cf. § II.2.2.2) et, avec le rappel mnésique, d'autre part. Les auteurs interprètent ce résultat en termes de confusions de mémoire de source, prédiction d'une théorie explicative des HAVs, explicitée au paragraphe 3.3 de ce chapitre.

Parallèlement, Raij *et al.* (2009) ont corrélé les activations cérébrales lors des HAVs à un score de réalité subjective des HAVs (SRH). Les sujets étaient scannés par IRMf alors qu'ils vivaient des HAVs. A la suite de chaque HAV signalée, des questions évaluant la réalité de leurs

HAVs leurs étaient posées via un écran. Les résultats ont montré une corrélation importante entre la réalité perçue des HAVs et l'activation du GFI bilatéral lors des HAVs confirmant l'hypothèse d'une implication du GFI gauche dans le phénomène hallucinatoire. De plus, aux vues de la dimension perceptive du questionnaire et de l'implication du GFI gauche dans la perception de la parole, les auteurs évoquent l'idée du GFI comme substrat perceptif des HAVs. Par ailleurs, les auteurs sont en faveur de l'implication de régions cérébrales complémentaires dans le phénomène hallucinatoire. Ils précisent alors leur corrélation avec le SRH en couplant d'autres régions cérébrales avec le GFI et montrent que le couplage du GFI avec le CCA et le lobe temporal postérieur droit corrèle positivement avec le SRH, ainsi que le couplage du GFI avec le cortex auditif (gyrus de Heschl). La première association est interprétée en termes d'agentivité et la deuxième en termes de caractéristiques auditives des HAVs. Cette étude permet d'établir un lien déjà évoqué (Woodruff, 2004) et de plus en plus étudié (Jones, 2010) entre la symptomatologie et les substrats cérébraux des HAVs.

L'occurrence d'HAVs semble, par conséquent, impliquer un réseau cérébral largement distribué et non encore totalement caractérisé. L'activation des aires corticales correspondant au langage (aire de Broca, insula, GTS) suggère un dérèglement dans le réseau de la perception/production du langage qui pourrait expliquer une anomalie de perception de voix (cf. pour revue : Stéphane *et al.*, 2001 ; Woodruff, 2004 ; Allen *et al.*, 2008). Si l'activation des aires frontales inférieures augmente, cela pourrait signifier qu'il y a production de parole intérieure. S'il y a augmentation de l'activation des aires auditives, cela pourrait impliquer plus de traitements perceptifs, liés soit à l'écoute de ce qui a été produit intérieurement, soit à la remémoration excessive de traces auditives. Ces différentes hypothèses seront détaillées à la section 3 de ce chapitre. Nous pouvons cependant déjà constater que le phénomène hallucinatoire est associé au langage mais ne semble être un phénomène ni purement moteur, ni purement sensoriel. D'autre part, l'activation sous-corticale traduit le rôle intense des émotions dans l'expérience des HAVs. Le CCA quant à lui, joue un rôle dans l'attribution d'un événement à soi ou à autrui et son dérèglement pourrait ainsi amener à une mauvaise attribution de la source du langage (Fletcher *et al.*, 1999 ; Woodward, Ruff, & Ngan, 2006). Nous reviendrons sur ce point dans la section 3.

Il est à noter que la diversité des régions cérébrales activées lors des HAVs peut être liée à celle, phénoménologique, des HAVs. L'immense complexité caractéristique des HAVs, exposée au paragraphe 2.1 de ce chapitre transparaît sûrement au niveau cérébral. Une étude de Woodruff (2004) a d'ailleurs associé les différentes caractéristiques des HAVs à des systèmes cérébraux distincts.

### ***II.2.2.3 Description physiologique***

L'observation des phénomènes fonctionnels dans la schizophrénie et lors du symptôme hallucinatoire présentés ci-dessus mène à l'ébauche de quelques hypothèses neuro-fonctionnelles, pour la schizophrénie en général, d'une part, et pour les HAVs en particulier, d'autre part.

### *Hyper-temporalité*

La réduction structurelle du GTS bilatéralement a conduit certains chercheurs à émettre l'hypothèse d'une hyper-temporalité latente chez les schizophrènes (Hoffman & Rapaport, 1997) : une réduction du volume cérébral entraînerait une hyper-activation des neurones résiduels. Le lobe temporal serait ainsi hyper-activé au repos chez les schizophrènes, ce qui pourrait, à partir d'un certain seuil, provoquer des HAVs.

Des études plus récentes à partir de tâches cognitives langagières ont conduit les chercheurs à proposer deux nouvelles hypothèses de dysfonctionnement cérébral dans la schizophrénie.

### *Déconnexion fronto-temporale*

La première est celle d'une déconnexion fronto-temporale où le cortex frontal ne parviendrait plus à communiquer avec le cortex temporal (Yurgelun-Todd *et al.*, 1996 ; Frith *et al.*, 1995). Dans le cadre de la production de parole intérieure, cette déconnexion mènerait à une augmentation de l'activité cérébrale dans les aires perceptives conduisant à une non-reconnaissance de l'auto-génération de la parole et par conséquent à une perception de cette production comme une hallucination (Lawrie *et al.*, 2002).

### *Latéralisation hémisphérique anormale*

La deuxième est celle d'une latéralisation à gauche pour le traitement du langage moins prononcée avec une implication de l'hémisphère droit plus importante chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets contrôles (Woodruff *et al.*, 1997 ; Sommer, Ramsay, & Kahn, 2001 ; Weiss *et al.*, 2004 ; pour revue Li, Branch, & DeLisi, 2009). La dominance hémisphérique inversée du *planum temporale* chez les patients schizophrènes est en faveur de cette seconde hypothèse (Barta *et al.*, 1997).

A propos de l'activation cérébrale lors du phénomène hallucinatoire, le point concernant la dominance hémisphérique de l'activation cérébrale liée aux HAVs reste encore non consensuel. En effet, d'une part, les études d'activation cérébrale lors des HAVs illustrées dans le tableau II.2 ne détectent pas toutes une augmentation d'activation surtout dans l'hémisphère gauche et d'autre part des études réalisées chez des patients schizophrènes hallucinés lors de tâches cognitives révèlent une moindre latéralisation hémisphérique du langage avec une plus grande implication de l'hémisphère droit (Sommer *et al.*, 2008), résultats déjà obtenus chez les patients schizophrènes (cf. § IV.4.1). Deux interprétations de cette moindre latéralisation hémisphérique peuvent être suggérées. La première interprétation est une hyper-activation intrinsèque de l'hémisphère droit et la deuxième est un mécanisme de compensation dû à un déficit d'activation de l'hémisphère gauche.

### *Réseau par défaut*

La notion de réseau « par défaut » (*default mode network* en anglais) s'est considérablement développée durant ces dernières années. Il s'agit d'un petit ensemble de régions cérébrales, incluant principalement le cortex frontal médian, le precuneus, le cortex cingulaire postérieur et le gyrus parahippocampal, qui serait activé lorsqu'une personne est au repos et dont l'activation serait réduite (désactivation) lors de l'implication dans des tâches

cognitives quelconques (Fox *et al.*, 2005) (voir figure II.3). Ces régions cérébrales sont représentées dans la figure II.3. Ce réseau refléterait la pensée spontanée, le monologue interne, le soi autobiographique et la mentalisation vis-à-vis du passé pour mieux construire le futur (Fox, & Raichle, 2007 ; Mason *et al.*, 2007 ; Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).

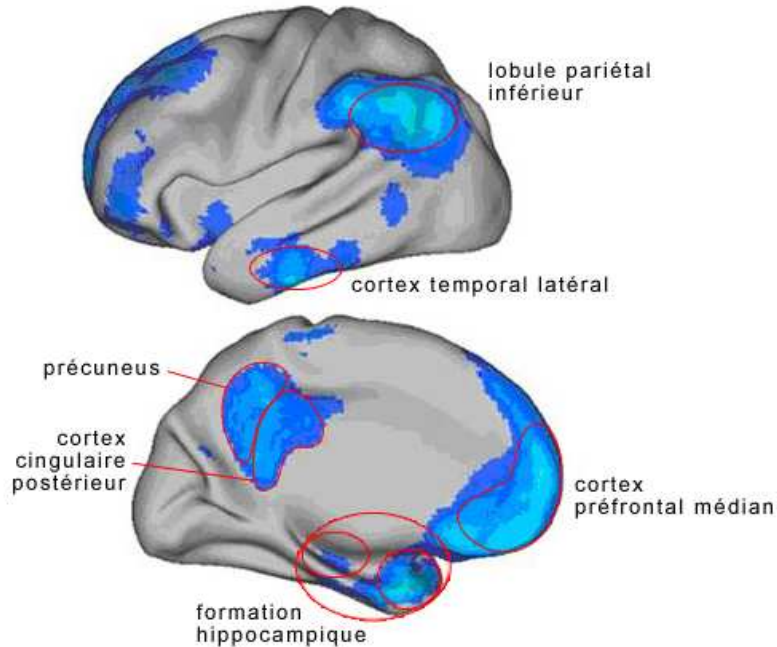


Figure II.3 : Régions cérébrales impliquées dans le réseau de repos. La figure représente les vues latérale (en haut) et médiane (en bas) de l'hémisphère gauche (tiré de Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).

Des études ont été menées sur des patients schizophrènes et ont montré une moindre désactivation de ce réseau par défaut lors de la réalisation de tâches cognitives (Garrity *et al.*, 2007, Harrison, Yücel, Pujol, & Pantelis, 2007, Zhou *et al.*, 2007), c'est-à-dire que les patients schizophrènes ne supprimeraient pas autant ce réseau durant l'exécution de tâches cognitives que les sujets contrôles. Cette moindre désactivation pourrait avoir un lien avec l'hypofrontalité fonctionnelle observée dans le sens où la moindre suppression du réseau par défaut entraînerait par compensation une moindre activation du réseau de la tâche (Harrison, Yücel, Pujol, & Pantelis, 2007). Cette suppression moins importante impliquerait une détérioration de la frontière entre le soi et l'extérieur qui pourrait jouer sur les symptômes positifs de la maladie (Zhou *et al.*, 2007). Pour autant, à la lumière de ces études, le concept d'activation-désactivation reste encore ambigu et il n'est pas clair dans quel contexte ce réseau est moins supprimé (par rapport à une condition particulière ou sans condition contrôle par exemple). En IRMf notamment, il est encore difficile de s'assurer que les régions que l'analyse révèle comme étant 'activées' reflètent bien des activités neuronales excitatrices liées à la tâche expérimentale et non une augmentation d'activité neuronale inhibitrice. Pour plus d'information sur les limites de l'IRMf, le lecteur peut se référer à Logothetis (2008).

Le réseau par défaut est en opposition avec le réseau positif à la tâche (*task-positive network*). Ce réseau comprend le sillon pariétal inférieur (BA 7, 40), l'aire motrice supplémentaire (BA 6), le sillon précentral inférieur (BA 6, 8), le cortex préfrontal dorsolatéral (BA 46) et le gyrus temporal moyen (BA 37) (Fox *et al.*, 2005) et est activé lors de l'implication d'un sujet dans n'importe quelle tâche cognitive.

L'ensemble de ces résultats en neuroimagerie peuvent ainsi être interprétés différemment en lien avec des hypothèses neuro-fonctionnelles différentes. Une hyper-temporalité latente, une déconnexion fronto-temporale, une latéralisation hémisphérique anormale pour le langage ou encore un réseau « par défaut » déficient permettraient d'expliquer la pathologie de la schizophrénie dans son ensemble mais seraient aussi pertinentes dans l'explication du symptôme hallucinatoire. Ces hypothèses sur la schizophrénie permettent ainsi toutes de faire le lien avec la survenue de l'hallucination auditive verbale et l'étude de la population schizophrène s'avère ainsi particulièrement appropriée, pour mieux comprendre le phénomène hallucinatoire.

Concernant le phénomène hallucinatoire, il est cependant difficile, dans ces études, de distinguer l'activité liée au phénomène hallucinatoire propre de celle liée à la condition de repos dans laquelle sont placés les sujets. Nous avons effectivement vu plus haut que le repos engage un réseau cérébral particulier (*default network*). Pour éclaircir la compréhension des résultats et de leurs interprétations, les prochains paragraphes sont dédiés aux activités cérébrales mesurées chez des patients schizophrènes hallucinés, lors de tâches cognitives.

#### ***II.2.2.4 Activité cognitive chez des patients souffrant d'hallucinations***

Les études d'activation cérébrale durant le phénomène hallucinatoire présentées ci-dessus, mettent en évidence un réseau cortical et sous-cortical de substrats neuronaux impliqués notamment dans la perception langagière et les émotions. Ces résultats ne sont néanmoins pas surprenants : ils confirment que le phénomène de perception auditive verbale qui a lieu pendant les HAVs possède bien un substrat cérébral. Mais ils n'expliquent pas le mécanisme qui déclenche les hallucinations, ni pourquoi certains patients schizophrènes hallucinent et d'autres pas. Pour répondre à cette question, il est nécessaire d'identifier quels processus de traitement de l'information diffèrent entre les patients non hallucinés et les patients hallucinés quand ces derniers n'hallucinent pas. Il est intéressant de savoir si les activations cérébrales concernent un marqueur de trait (toujours présent même quand il n'y a pas d'HAVs) ou un marqueur d'état du symptôme (lors des HAVs). Dans ce cadre, quelques études ont montré la disparition des activations cérébrales spécifiques avec la rémission des HAVs (McGuire, Shah, & Murray, 1993 ; Suzuki *et al.*, 1993). Les deux prochains paragraphes exposent les études de neuroimagerie réalisées chez des patients schizophrènes disposés aux hallucinations mais non hallucinés lors de l'observation. Cela permettra de mettre en évidence d'éventuels déficits ou biais cognitifs qui seront ensuite mis en relation avec les théories explicatives des HAVs (cf. § II.3).

##### ***II.2.2.4.1 HAV et traitement de la perception de parole externe***

Les données neuro-fonctionnelles des études citées ci-dessus démontrent l'implication du gyrus temporal supérieur gauche dans l'occurrence des HAVs, région aussi impliquée dans la perception du langage externe. La question se pose alors du fonctionnement normal (ou non) de cette région chez les patients schizophrènes hallucinés. Plusieurs études ont, de ce fait, examiné l'activation de cette région lors de l'écoute de parole externe, durant une phase hallucinatoire et durant une phase non hallucinatoire (David *et al.*, 1996 ; Woodruff *et al.*, 1997 , Plaze *et al.*, 2006) ou lors de l'écoute de sons (non parole) (Hubl *et al.*, 2007 ; Ford *et al.*, 2009).



L'idée sous-jacente est une compétition pour des ressources neurophysiologiques communes entre la perception de parole et les HAVs. Ces études montrent une baisse d'activation du GTS gauche pendant l'écoute de parole en période hallucinatoire par rapport à l'écoute de parole sans hallucinations. Plus précisément, les études d'écoute de parole ont montré une baisse d'activation dans les aires auditives associatives BA 22 et BA 42 gauche et celles d'écoute de sons dans l'aire auditive primaire BA 41 gauche lors de périodes hallucinatoires par rapport aux périodes non hallucinatoires. A partir de l'observation de ces résultats, les auteurs suggèrent une possible compétition pour des substrats neuronaux communs entre l'écoute de sons ou de parole extérieure et les HAVs et confirment l'implication du lobe temporal gauche dans l'expérience hallucinatoire. D'après Ford *et al.* (2009), chez les patients souffrant d'hallucinations, le GTS gauche serait ainsi câblé de telle sorte qu'il favorise le traitement des pensées internes au détriment de la parole externe. Ces expériences mettent en évidence l'aspect sensoriel/perceptif des HAVs et supportent l'hypothèse d'une origine perceptive des HAVs.

#### II.2.2.4.2 HAV et traitement de la parole intérieure

Comme il a été vu à la section 1 du chapitre I, il existe un lien dominant entre les HAVs et la parole intérieure. Ces premières seraient liées à un trouble de la dernière. Quelques études d'imagerie cérébrale se sont intéressées à la production de parole intérieure chez les patients schizophrènes souffrant d'HAVs mais n'en subissant pas au moment de l'expérience (McGuire, Silbersweig, Wright, *et al.*, 1995, 1996 ; Shergill, Bullmore, *et al.*, 2000 ; Sommer *et al.*, 2008).

McGuire, Silbersweig, Wright, *et al.* (1995, 1996) ont utilisé la technique TEP, pour comparer une tâche de parole intérieure à une tâche d'imagerie auditive, sur trois groupes de sujets, comprenant chacun six hommes droitiers : un groupe de patients schizophrènes prédisposés aux hallucinations (mais pas hallucinés pendant l'expérience), un groupe de patients schizophrènes non hallucinés et un groupe de sujets contrôles. Dans la tâche de parole intérieure, les participants devaient annexer un adjectif ou un nom à la phrase présentée à l'écran (« *you are...* », vous êtes..., vs. « *you are a...* », vous êtes un...) puis réciter la phrase complète dans leur tête. La tâche d'imagerie auditive était similaire à celle de parole intérieure, à la différence que les sujets devaient imaginer que la phrase était générée par quelqu'un d'inconnu, *i.e.* par une autre voix. Préalablement aux scans, pour les familiariser à une voix inconnue, les sujets écoutaient une voix enregistrée sur une cassette. La condition de contrôle était la lecture silencieuse d'une phrase présentée à l'écran. Les auteurs ont trouvé que la production de parole intérieure était associée à des activations dans le GFI gauche et à des désactivations autour de la jonction occipito-temporale droite. L'imagerie auditive était associée à des baisses d'activations dans le cortex cingulaire postérieur. Aucune différence d'activation cérébrale entre le groupe halluciné et le groupe contrôle n'a été observée pour la tâche de production de parole intérieure mais par contre, une différence a été observée lors de la tâche d'imagerie auditive. Des baisses d'activation ont en effet été constatées dans le GTM gauche, l'AMS rostrale et dans le cortex préfrontal médian gauche chez le groupe halluciné par rapport au groupe contrôle. Plus précisément, le groupe contrôle activait ces régions en imagerie auditive (vs. tâche contrôle) alors que le groupe halluciné les désactivait.

Cette étude suggère que la production de parole intérieure n'est pas proprement défectueuse chez les patients prédisposés aux HAVs mais qu'il y aurait plutôt un trouble dans le

suivi de celle-ci, signalée par la tâche d'imagerie auditive. A propos des substrats neuronaux, le GFI gauche, associé à la parole intérieure et à l'imagerie auditive verbale (cf. § 1.3), fonctionnerait correctement et ce serait les activations anormales du GTM gauche (région impliquée dans la perception de parole) et de l'AMS (région impliquée dans la planification des actions motrices, sous contrôle interne, *i.e.* non guidée par des stimuli externes) qui provoquerait l'HAV. De la même façon que Liddle *et al.* (1992), les auteurs proposent que les symptômes variés observés dans la schizophrénie soient associés à des altérations particulières de connexions cérébrales.

Shergill, Bullmore, *et al.* (2000) utilisèrent la technique IRMf sur un paradigme similaire de génération de parole intérieure et d'imagerie auditive verbale chez huit patients schizophrènes prédisposés aux HAVs et six sujets contrôles. En accord avec les résultats de McGuire, Silbersweig, Wright, *et al.*, (1995, 1996) aucune différence d'activation cérébrale entre les groupes n'a été observée pour la tâche de génération de parole intérieure et des différences d'activations ont été trouvées dans le cervelet, l'hippocampe bilatéral, le thalamus droit, les GTS et GTM droit et les noyaux centraux pour la tâche d'imagerie auditive. Les patients activaient moins ces régions lors de l'imagerie auditive verbale par rapport aux sujets contrôles. Une limite à ces études est le manque de retour sur l'expérience perceptive des sujets dans la tâche d'imagerie auditive. Ont-ils perçu une autre voix ? Avaient-ils conscience d'être les auteurs de ce qu'ils percevaient ou y avait-il une mauvaise attribution ?

Les résultats de ces deux études sont en accord avec une étude en neuroimagerie plus récente (Sommer *et al.*, 2008) et avec une étude comportementale comparant la symptomatologie de la parole intérieure et celle des HAVs chez des patients schizophrènes et chez des contrôles (Langdon *et al.*, 2009). Selon cette étude, la forme et la fréquence de la parole intérieure sont similaires chez les sujets contrôles et chez les sujets souffrant d'HAVs. L'ensemble de ces observations suggère que la parole intérieure chez les sujets schizophrènes souffrant d'HAVs ne serait en soi pas altérée.

#### *HAV et traitement de la génération verbale en parole intérieure*

Quelques études ont examiné la différence de patrons d'activation cérébrale entre les patients hallucinés et les patients non hallucinés lors de la génération mentale de mots.

Lawrie *et al.* (2002) ont étudié la connectivité fronto-temporale chez trois patients schizophrènes hallucinés, cinq patients non hallucinés et dix sujets contrôles en se basant sur le test de complétion de phrases de Hayling (Burgess, & Shallice, 1997). Des phrases incomplètes étaient présentées sur un écran pendant trois secondes puis un écran noir apparaissait pendant deux secondes. Les sujets devaient penser au mot manquant dans la phrase et appuyer sur un bouton dès que le mot leur venait à l'esprit. Le test était divisé en quatre degrés de difficulté. Pour chaque degré, huit phrases à compléter étaient présentées au sujet. Des images de l'ensemble du cerveau ont été acquises par IRMf. Le protocole était de type bloc, chaque bloc correspondant à un degré de difficulté. Les résultats ont montré une activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) bilatéral et une activation du GTS gauche lors de la tâche (sans corrélation avec le niveau de difficulté) par rapport à une phase de repos et ce pour l'ensemble des sujets (patients et contrôles). L'analyse de connectivité fonctionnelle a montré une corrélation réduite entre le CPFDL gauche et le GTS gauche chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets contrôles. Le coefficient de corrélation était encore plus réduit chez les trois patients

hallucinés au moment de l'expérience. Les auteurs de cette étude n'ont pas retrouvé l'hypofrontalité fréquemment observée dans la schizophrénie mais ils ont mis en évidence une connectivité fonctionnelle fronto-temporale réduite, associée aux HAVs.

Parallèlement, Shergill *et al.* (2003) ont étudié le traitement de la parole intérieure chez huit patients schizophrènes prédisposés aux HAVs en examinant les différences d'activations cérébrales lors de la production d'un mot isolé, à plusieurs débits d'élocution. Les sujets devaient répéter le mot « rest » (repos) à des fréquences de 60, 30, et 15 mots par minute. Les données furent analysées de manière catégorielle : le contraste entre débit rapide (60mots/min) et débit lent (15mots/min) fut examiné. Notons que ce paradigme a aussi été appliqué à des sujets sains et cette étude est décrite au paragraphe 1 du chapitre IV. Répliquant les résultats de McGuire, Silbersweig, Wright, *et al.* (1996), aucune différence d'activation cérébrale n'émergea entre les sujets contrôles et les sujets souffrant d'HAVs pour la génération de parole intérieure. A propos du débit de parole, les sujets sains (cf. § IV.1) engageaient le cortex temporal bilatéral quand le débit devenait plus rapide. A l'inverse les sujets schizophrènes souffrant d'HAVs montrèrent une atténuation significative des activations dans le GTS droit, le gyrus parahippocampal droit et dans le cervelet droit. Ainsi quand les sujets souffrant d'HAVs génèrent de la parole intérieure à grande vitesse et doivent donc faire appel à un suivi verbal plus intense, leur cerveau ne traite pas de la même manière l'information et n'arrive pas à moduler le cortex temporal en fonction de la demande. Pour les auteurs, les anomalies dans le traitement de la parole intérieure se situeraient plus au niveau de la génération verbale que de l'évaluation verbale consciente du stimulus auditif. Ils se placent ainsi en opposition par rapport à l'équipe d'Allen (cf. § II.2.2.4.3) qui, elle, voit le phénomène hallucinatoire comme résultant d'un trouble de l'évaluation de la parole.

L'étude des corrélats cérébraux de la parole intérieure chez les patients schizophrènes avec HAVs propose que la prédisposition aux HAVs serait due plutôt à des dysfonctionnements dans le contrôle/suivi de la parole intérieure associés à une connexion fronto-temporale défaillante par rapport aux sujets sains (cf. § I.2.2.1). Cette hypothèse est en accord avec un des modèles explicatifs des HAVs, comme nous le verrons au paragraphe 3.4 de ce chapitre.

De ce fait, le paragraphe suivant traitera des associations entre les HAVs et le suivi de la parole.

#### *II.2.2.4.3 HAV et traitement du suivi de la parole*

Plusieurs études neuro-fonctionnelles ont examiné l'hypothèse d'un éventuel trouble du suivi de soi verbal sous-jacent aux HAVs. Trois d'entre elles ont artificiellement modélisé le suivi de soi en manipulant le retour auditif (Allen, Amaro *et al.*, 2007 ; Mechelli *et al.*, 2007 ; Kumari *et al.*, 2008). La manipulation du retour auditif entraîne une disparité entre ce que l'on s'attend à entendre (état prédit) et ce que l'on entend (état réalisé) et est donc un bon paradigme pour l'étude du suivi de soi (Johns, Gregg, Vythelingum, & McGuire, 2003). Le paradigme se déroulait de la façon suivante : les participants écoutaient dans un casque des mots préalablement enregistrés dans quatre conditions de voix différentes : propre voix haute ; propre voix haute déformée, voix haute étrangère (autrui) et voix haute étrangère déformée. Immédiatement après, les participants devaient indiquer la source de la voix entendue : soi/autrui/incertain. Les

adjectifs contenaient une valence émotionnelle. Ce paradigme a aussi été utilisé lors d'études comportementales, dont certaines sont explicitées au paragraphe 3.3 de ce chapitre. En utilisant l'IRMf, Allen, Amaro *et al.* (2007) ont montré que chez les sujets contrôles et les sujets sans HAVs, l'écoute de la voix étrangère entraînait une augmentation d'activation dans le GTS par rapport à l'écoute de sa propre voix, d'une part, et l'effet de déformation de la voix impliquait l'activation du CCA, d'autre part. En revanche chez les sujets prédisposés aux HAVs, aucune de ses activations n'était retrouvée ce qui suggère une absence d'effet à la fois de la source de la voix et de son éventuelle déformation. Le GTS gauche et le CCA fonctionneraient alors anormalement chez les sujets souffrant d'HAVs en perception de la parole, résultats concordants avec les études d'activation (cf. § II.2.2.2). Par ailleurs, au niveau comportemental, comparés aux patients sans HAVs et aux sujets contrôles, les patients prédisposés aux HAVs faisaient plus d'erreurs d'attribution. Plus précisément, ils avaient plus tendance à attribuer à autrui leur propre voix, dans la condition de voix déformée. Cette erreur est intitulée « biais d'externalisation » et sera plus détaillée dans la section sur les théories explicatives des HAVs (cf. § II.3.3). Au niveau cérébral ce biais a été associé à des activations dans le GTS gauche alors que chez les sujets contrôles et les sujets sans HAVs, l'activation du GTS gauche était plus importante quand ils attribuaient correctement leur propre voix que lorsqu'ils l'attribuaient de manière incorrecte à quelqu'un d'autre. Etant donné la qualité perceptive de cette étude (les participants écoutaient la voix), les auteurs avancent que le biais d'externalisation peut se produire sans un déficit de suivi de soi verbal productif. Ils réfutent donc l'hypothèse de Frith (1992) que nous présenterons au paragraphe 3.4 de ce chapitre et selon laquelle les HAVs résultent d'un déficit de suivi de soi dans la production de parole intérieure. Par contre, ils se rapprochent davantage de l'hypothèse de Bentall (1990), que nous exposerons au paragraphe 3.3 du présent chapitre, et qui suggère que l'origine des HAVs est liée à un trouble de la mémoire de source.

Utilisant le même paradigme et la même technique de neuroimagerie, Mechelli *et al.* (2007) ont examiné la connectivité cérébrale des deux régions aux activations « anormales » (GTS et CCA) et la modulation de cette connectivité par la source et par la déformation de la voix. Chez les sujets contrôles et les sujets sans HAVs, la connectivité entre le GTS gauche et le CCA était plus importante lors de l'écoute de voix étrangère par rapport à l'écoute de sa propre voix. Le schéma inverse a été observé chez les patients souffrant d'HAVs, cette connectivité était plus importante pour l'écoute de sa propre voix comparée à la voix d'autrui. Ces résultats évoquent l'idée que les patients souffrant d'HAVs ont des anomalies cérébrales dans l'évaluation de leur propre voix ; leur GTS gauche est aussi activé en perception de leur propre voix qu'en perception de la voix d'autrui (Fu *et al.*, 2006).

Ces deux études de perception ont été réalisées avec de la voix haute. En se plaçant dans le cadre d'une continuité entre voix haute et voix intérieure, on peut supposer qu'un dérèglement dans le suivi de soi verbal, mis en évidence par des connexions anormales entre le cortex frontal et le cortex temporal pourrait être à l'origine des HAVs.

Les études neuro-fonctionnelles du suivi de soi verbal en perception montrent ainsi qu'il existe des anomalies dans l'évaluation perceptive de sa propre parole chez les patients schizophrènes souffrant d'HAVs. Dans une situation d'écoute de voix déformée, ces personnes ont du mal à reconnaître leur propre voix et ont tendance à l'attribuer à autrui (erreurs

d'attribution plus fréquentes que chez les sujets contrôles). Au niveau cérébral, cela se traduit par une connexion fronto-temporale différente de celle observée chez les sujets contrôles, plus précisément entre le CCA et le GTS gauche. Comme il a été montré dans le paragraphe 2.2.2.2, le GTS gauche est recruté lors de la perception auditive de parole, le CCA est impliqué dans la résolution de conflit et ces deux régions sont activées lors de l'occurrence d'une HAV. L'implication de ces deux régions pourrait ainsi rendre compte de la qualité sensorielle forte des HAVs, d'une part, et de la difficulté des patients à attribuer la source d'un stimulus, d'autre part, surtout s'il y a ambiguïté avec une tendance à percevoir comme venant d'autrui ce qu'ils ont eux-mêmes produit. Ces résultats sont discutés en termes de modèles explicatifs dans le paragraphe sur les théories explicatives des HAVs.

En conclusion, l'ensemble des études en neuroimagerie sur la perception, la production et le suivi de parole, notamment intérieure, favorise l'hypothèse de perturbations dans le réseau fronto-temporal chez les patients schizophrènes hallucinés. Ces études cognitives suggèrent un fonctionnement normal du gyrus frontal inférieur gauche, intervenant dans la production de parole intérieure, mais une modulation défaillante du gyrus temporal supérieur par ces régions frontales (pouvant aussi inclure le cortex cingulaire antérieur, Frith, 1992). La dominance hémisphérique pour les anomalies d'activation du GTS n'est pas consensuelle, certains la localisent à gauche (Mechelli *et al.*, 2007 ; Sommer *et al.*, 2008), d'autres à droite (Shergill *et al.*, 2003). La connectivité défaillante se traduirait par une confusion entre les sources de parole (soi vs. autrui) et une tendance à attribuer à autrui sa propre parole, en particulier dans un cas ambigu.

L'imagerie cérébrale a donc permis l'identification de substrats neuronaux en lien avec les HAVs. Dans un premier temps les études d'activation lors de l'occurrence d'HAVs ont confirmé l'implication du réseau de production/perception du langage dans ce phénomène. Dans un deuxième temps, les études recourant à des tâches impliquant différents mécanismes du langage, ont mis en évidence une déconnexion fronto-temporale en lien avec une anomalie située davantage dans le suivi de la parole que dans la perception ou la production de parole *per se* (cf. pour revue : Jones & Fernyhough, 2007a). Parallèlement, l'imagerie cérébrale a été utilisée pour appuyer les modèles tentant d'expliquer le phénomène hallucinatoire. Ces théories sont explicitées dans le paragraphe suivant.

### II.3 Théories explicatives des HAVs

La compréhension du phénomène hallucinatoire a suscité un intérêt conséquent pendant les années 1990. De cette période ressortent cinq grands modèles théoriques qui tentent d'expliquer le phénomène : l'hypothèse d'une imagerie mentale trop vive (Mintz, & Alpert, 1972); l'hypothèse d'un trouble de la planification du discours (Hoffman, 1986 ; 1999) ; l'hypothèse d'un trouble de la mémoire de source (Bentall, 1990), l'hypothèse d'un trouble du suivi de l'action (Frith, 1992) et l'hypothèse plus récente d'un trouble de l'attribution d'action (Jeannerod, 2003). Malgré sa récente remise en question par Jeannerod et collaborateurs, l'hypothèse de Frith est la plus répandue aujourd'hui (pour revue Bentaleb, Stip, & Beaugard, 2000 ; Franck, & Thibaut, 2003). Mise à part la théorie de l'imagerie mentale trop vive qui stipule une origine

perceptive des HAVs, toutes sont des théories qui avancent un défaut d'attribution du langage intérieur que l'on peut assimiler à une origine productive des HAVs. Notons que d'autres hypothèses existent, telles que celle de troubles de la mémoire de travail phonologique (David, 1994 ; Haddock, Slade, Prasaad, & Bentall, 1996). Selon cette dernière, l'expérience hallucinatoire est due à des déficits dans la boucle phonologique entraînant une mauvaise interprétation de la parole intérieure. Nous ne détaillerons pas cette hypothèse car elle n'a pas pu être vérifiée et n'a pas fourni de véritable avancée théorique sur l'explication du phénomène hallucinatoire.

### **II.3.1 Imagerie mentale auditive trop vive**

Ce modèle stipule une vivacité des représentations imagées auditives par rapport aux autres représentations mentales. Une qualité perceptive serait alors conférée à ces représentations qui pourraient ainsi être vécues comme des HAVs. Une perception externe est en effet caractérisée par des détails sensoriels plus nombreux par rapport aux percepts internes (Johnson, & Raye, 1981). Chez les patients schizophrènes, les images mentales auraient ainsi plus de caractéristiques perceptives et deviendraient donc plus difficiles à distinguer des percepts d'origine extérieure. Il s'agit d'une des explications du phénomène hallucinatoire les plus anciennes, bien qu'elle n'ait été confirmée que par l'étude de Mintz et Alpert (1972) qui mis en évidence une association entre une imagerie mentale vive et une prédisposition aux HAVs. En effet, les autres études comportementales ont mené à la conclusion qu'il n'existe pas de relation directe entre la vivacité des représentations mentales mesurée subjectivement et la sévérité des HAVs (Slade, 1976 ; Chandiramani & Varma, 1987). Des études en neuroimagerie fonctionnelle vont pourtant dans le sens de la théorie d'une imagerie mentale trop vive car elles montrent que les HAVs et l'imagerie auditive activent toutes les deux les régions auditives associatives (Dierks et al, 1999 ; Woodruff *et al.*, 1997, Hubl *et al.*, 2007, cf. § II.2.2.4.1). Ces résultats tendraient ainsi à conférer aux HAVs un statut proche de celui d'une image mentale auditive.

Plus récemment des études comportementales ont mesuré les performances en perception et en imagerie mentale pour une même tâche auditive telle que l'écoute de sons (Böcker *et al.*, 2000 ; Evans, McGuire, & David, 2000 ; Aleman, Böcker, Hijman, de Haan, & Kahn, 2003). L'hypothèse sous-jacente est que si les représentations mentales ont plus de caractéristiques sensorielles chez les patients, alors la perception et l'imagerie devraient être plus similaires chez eux et donc les différences de performances entre ces deux procédés devraient être réduites chez les patients schizophrènes souffrant d'HAVs par rapport aux autres groupes de sujets contrôles et de patients schizophrènes sans HAVs. Les résultats infirment cette hypothèse dans le sens où les études ne mettent en évidence aucune différence significative entre les groupes. Les événements internes générés (imagerie mentale) ne sont ainsi pas associés à des détails perceptifs accrus et les événements externes (perception) ne sont pas associés à des détails perceptifs réduits chez les patients schizophrènes hallucinés. Les données cérébrales évoqueraient en fait un chevauchement fonctionnel entre l'imagerie et la perception qui, selon les conditions, peut mener vers une erreur d'interprétation d'une image auditive comme un percept. Ce chevauchement pourrait alors être plus important chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains.

Il existe donc une association et un équilibre entre imagerie et perception (Beck, & Rector, 2003). Cependant, si une imagerie mentale trop vive peut déséquilibrer l'association et alors favoriser les HAVs au niveau attentionnel pour moduler la perception et l'interprétation de la perception, en aucun cas cela ne permet-il d'expliquer l'origine du phénomène. De plus les études comportementales citées précédemment examinaient l'imagerie auditive volontaire alors que l'expérience hallucinatoire est involontaire par définition. Il existe donc forcément d'autres facteurs déclencheurs du phénomène hallucinatoire.

Les données de la symptomatologie et de l'imagerie cérébrale favorisent l'association entre les HAVs et la parole, plus spécifiquement intérieure. Les modèles suivants explicitent ce lien à leur façon.

### **II.3.2 Modèles de Hoffman**

#### *Trouble de la planification du discours*

Le modèle de Hoffman (1986), situe le déficit cognitif lié aux HAVs au niveau de la planification du discours. La planification est le processus de préparation, d'organisation temporelle et de contrôle de l'action. Les patients schizophrènes souffriraient d'un trouble de la planification, perturbant toute action nécessitant un ajustement entre plan (ou intention) et situation (cf. le modèle du contrôle moteur présenté au paragraphe 2.2 du chapitre I et aussi Stip, 2006).

Plus précisément, selon Hoffman, des mots ou des morceaux de phrases sans lien apparent avec le thème du discours seraient involontairement insérés dans celui-ci. Ces représentations linguistiques non intentionnelles intégrées dans le discours du patient seraient donc incongrues et par conséquent entraîneraient une dissociation entre ce que le patient dit et ce qu'il avait l'intention de dire. Ces phrases pourraient alors être considérées comme étrangères (alien) par le patient et seraient la base des HAVs.

Selon Hoffman (1986), ce trouble de planification du discours expliquerait les troubles de la parole chez les patients schizophrènes. Leur discours serait incohérent du fait de ces insertions verbales non contrôlées. Le trouble expliquerait aussi les HAVs par la dissociation entre l'intention et la réalisation de l'action de parole. Quelques années plus tard, Hoffman étoffa et modifia son modèle et se centra davantage sur un trouble lié à la perception de la parole.

#### *Trouble de la composante mémoire du travail dans la perception de la parole*

Ce modèle (Hoffman, & McGlashan, 1997) se base sur le postulat que pour une compréhension optimale la perception a besoin de l'action (Schwartz, Basirat, Ménard, & Sato, 2010). Il prend pour exemple la perception de la parole continue dans un environnement bruité. Dans ce contexte, la perception auditive est réduite et les ambiguïtés pour la compréhension du discours sont augmentées. Les attentes linguistiques (syntaxiques et sémantiques) présentes dans la mémoire de travail permettent alors de réduire les possibilités d'interprétation de mots et de structures syntaxiques alternatifs lors du discours. Ainsi pour Hoffman *et al.* (1999), les HAVs viendraient d'un trouble de la mémoire de travail verbale qui serait trop activée et donc engendrerait des représentations linguistiques (présentes dans son premier modèle) sans entrée auditive. Les auteurs ont ainsi étudié trois populations : des patients schizophrènes avec hallucinations, des patients schizophrènes sans hallucinations et des sujets contrôles lors de

trois conditions : une condition d'écoute d'une narration avec trois niveaux de clarté différente (absence de bruit, bruit faible, bruit fort) où les participants devaient répéter juste après ce qu'ils avaient entendu, une condition de répétition de phrases (de trois à 18 mots) et une condition d'écoute de tons où les participants écoutaient successivement trois notes (toujours les mêmes mais dans un ordre différent) et devaient appuyer sur un bouton quand ils entendaient la note la plus haute. Les résultats ont montré que les patients avec HAVs étaient moins performants que les autres groupes pour la condition d'écoute de parole, quel que soit le niveau de clarté. Ils faisaient plus d'erreurs perceptives c'est-à-dire qu'ils produisaient un mot ou un segment complètement différent syntaxiquement ou sémantiquement du mot brouillé entendu. Ils ajoutaient aussi des pseudo-mots. Leur performance était aussi réduite par rapport aux deux autres groupes pour la condition de répétition, par contre aucune différence entre les groupes n'a été observée pour la condition d'écoute de tons.

Les auteurs concluent que les patients schizophrènes avec des HAVs auraient des difficultés dans la perception de la parole narrative par rapport aux patients schizophrènes sans HAVs et aux sujets contrôles. Leurs difficultés à percevoir la parole brouillée pouvaient s'interpréter comme des altérations dans les attentes linguistiques de la mémoire de travail verbale. De ce fait, les auteurs suggèrent qu'un dysfonctionnement de la mémoire verbale serait en association avec la survenue de l'HAV et cela corroborerait l'hypothèse que les HAVs ont leur origine dans le réseau neuronal du processus de perception de la parole.

Hoffman & McGlashan (1997) émettent alors l'hypothèse que la survenue de la schizophrénie correspondrait à une irrégularité dans le processus neurodéveloppemental d'élimination synaptique. Ce processus d'élimination correspond à une diminution d'environ 30-40% de la densité synaptique durant l'adolescence (Huttenlocher, 1979). Il concernerait essentiellement la connectivité cortico-corticale. Parallèlement, il a été largement suggéré que la schizophrénie serait une maladie neurodéveloppementale se déclarant à la fin de l'adolescence (cf. ce chapitre, section 1). Cet âge correspond à celui de l'élagage synaptique défini plus haut. Chez les patients schizophrènes, ce processus d'élagage serait exagéré et induirait une réduction de la connectivité. Une anomalie dans le processus d'élimination synaptique pourrait ainsi intervenir dans la survenue de la pathologie. S'intéressant au symptôme de l'HAV en particulier et s'appuyant sur les études en neuroimagerie concernant ce symptôme, Hoffman & McGlashan décidèrent d'effectuer une simulation par ordinateur du réseau neuronal de la perception de parole pour voir si un élagage intensif de connections dans ce réseau pouvait entraîner des HAVs. Les auteurs ont, en outre, intégré leur hypothèse de trouble de la mémoire de travail dans la perception de la parole. Selon eux (comme expliqué ci-dessus), la perception correcte d'un énoncé dépend de l'entrée acoustique mais aussi de la connaissance intrinsèque des énoncés perçus avant, donc de la mémoire de travail verbale. Cette mémoire de travail serait altérée chez les patients schizophrènes (Cairo, Woodward, & Ngan, 2006). Les auteurs ciblent donc cette composante linguistique de la mémoire de travail dans leur réseau neuronal pour explorer les conséquences d'éventuelles connectivités réduites. Selon eux, il y aurait ainsi une élimination trop importante des synapses dans la mémoire de travail qui entraînerait une hyper-activation de mémoires parasitantes et alors une perception exagérée sans entrée phonologique.



Le réseau simulé de perception de la parole consiste en quatre couches : une couche d'entrée, une couche de stockage temporaire, une couche cachée et une couche de sortie. Ce réseau transforme des entrées phonétiques en mots. Pour les auteurs, les HAVs se définiraient comme une activation de la couche de sortie alors que la couche d'entrée est nulle.

Exemple : en entrée, les phonèmes des mots – cop-chase-old-man-#-#-#-#-#-Jane-kiss-girl, où le signe # correspond à des entrées nulles associées à des pauses.

en sortie, cop-chase-\*dog-\*-\*-\*fear-\*-\*Jane-kiss-girl, où le signe \* représente l'absence de sortie produite par le réseau. Dans cet exemple, le nombre de mots correctement identifiés serait de cinq sur sept ; le mot « man » serait mal identifié et le mot « fear » serait une hallucination.

Après l'entraînement du réseau, les auteurs ont effectué une manipulation neuroanatomique équivalente à une élimination de « synapses ». Ils ont examiné deux simulations, une d'élimination synaptique et une de perte neuronale. Concernant l'élagage des connexions synaptiques dans la mémoire de travail, ils observent qu'un élagage supérieur à 65% diminue les capacités perceptives et un élagage entre 80% et 95% produit des hallucinations simulées. A propos de l'élimination de neurones dans la couche de stockage temporaire, une élimination supérieure à 7% détériore graduellement la détection sans jamais produire d'hallucinations. Il en est de même pour la simulation de la perte de neurones dans la couche cachée. Les hallucinations observées dans la simulation de l'élagage synaptique étaient composées du mot « won't » et n'arrivaient pas par hasard. En effet, ce mot survenait toujours après des noms (« woman », « god ») mais pas après des verbes (« run »). Le mot halluciné suivait donc certaines attentes linguistiques à la base « normales » mais qui se trouvaient excessivement augmentées.

Avec cette étude de simulation de réseau neuroanatomique, Hoffman et McGlashan ont confirmé l'utilité des processus neurodéveloppementaux d'élimination synaptique et de perte neuronale dans l'ontogenèse et notamment pour la perception de la parole. Ces processus en effet, améliorent l'efficacité du processus de décodage phonético-lexical. De plus, ils ont montré qu'un excès d'élimination de connexions entraînait la production d'HAVs. A un seuil bas, l'élimination de connexions synaptiques dans la mémoire de travail permettrait effectivement de réduire les ambiguïtés grâce aux attentes linguistiques et donc induirait un meilleur traitement perceptif. A un seuil élevé, cela perturberait les attentes linguistiques de la mémoire de travail et entraînerait la production d'HAVs.

La nouvelle théorie de Hoffman et collègues suggère donc qu'un trouble de la mémoire de travail verbale amène l'activation de mémoires parasitantes, non prédites et donc non reconnues et vécues comme des HAVs. La mémoire de travail verbale serait hyper-activée, à cause d'une élimination synaptique trop intense ce qui entraînerait d'un côté, une détérioration de la perception de la parole continue chez les patients schizophrènes souffrant d'HAVs (surtout lorsque la parole est dégradée) et d'un autre côté, l'occurrence d'attentes linguistiques non prédites et donc reconnues comme HAVs. Cette théorie suggère ainsi davantage que les HAVs résulteraient d'un trouble de la perception de parole que d'un trouble de la production de parole.

Les observations d'un volume hippocampal réduit chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains (Wright *et al.*, 2000) viennent appuyer ce modèle. La région hippocampique est en effet le siège de stockage et de récupération mnésique (Desgranges, 2009) et sa réduction pourrait entraîner des perturbations mnésiques. De plus, une étude (Copolov *et al.*, 2003) a trouvé une activation augmentée de la région limbique chez les patients hallucinés lors de l'écoute de parole suggérant une anomalie dans le traitement de la mémoire verbale épisodique. Cette théorie prend en compte la notion de contenu de l'HAV, qui proviendrait de ces mémoires parasitantes porteuses de sens pour le patient.

Pour autant, cette théorie établit un lien entre troubles généraux du langage et phénomène hallucinatoire, ce qui n'est pas toujours retrouvé dans les études, telles que celle de production de parole intérieure (McGuire, Silbersweig, Wright, *et al.*, 1996) : les patients ne présentent pas tous des troubles de la production et/ou de la perception du langage. De plus, elle ne permet pas d'appréhender le déclenchement de l'HAV : pourquoi et comment certaines mémoires verbales seraient parasitantes et pas d'autres ? Par ailleurs, elle n'explique les HAVs que comme résultant d'un seul déficit (anomalies dans la perception de la parole liées à des dérèglements dans la mémoire de travail verbale) ce qui ne permet pas de rendre compte de la diversité phénoménologique du symptôme telle que la voix qui commente les actions du patient.

### **II.3.3 Trouble de la mémoire de source**

La théorie de Bentall (1990) stipule qu'un trouble métacognitif c'est-à-dire un trouble lié à la représentation des connaissances serait à l'origine des HAVs. Les patients schizophrènes hallucinés auraient tendance à attribuer une origine externe à un événement interne, dû à un déficit dans le suivi de source (Bentall, & Slade, 1985).

La mémoire de source est la capacité métacognitive à se souvenir de qui a fait l'action (soi vs. autrui) et de quelle façon l'action a été produite (externe vs. interne). Johnson, Hashtroudi, & Lindsay (1993) l'explicitent comme l'ensemble des caractéristiques et modalités qui déterminent dans quelle condition une mémoire a été assimilée. D'après ce modèle, les traces de mémoires de source externe ont davantage de qualités perceptives, spatiales et affectives que les traces de mémoires de source interne qui elles, à l'inverse ont plus de caractéristiques sur les opérations cognitives, l'effort cognitif associé.

Il existe trois types de mémoire de source qui peuvent être respectivement évaluées par trois paradigmes (Franck, & Thibaut, 2003 ; Seal, Aleman, & McGuire, 2004).

- Mémoire de source externe : discrimination d'items de deux sources externes (écouter-écouter)
- Mémoire de source interne : discrimination d'items de deux sources auto-générées (dire à voix haute-penser)
- *Reality monitoring* : discrimination d'items de deux sources génératrices l'une externe (autrui) et l'autre interne (écouter-dire)

Le suivi de source (*source monitoring*) inclut l'ensemble des processus métacognitifs permettant d'effectuer ces attributions de sources et est vu comme une capacité qui peut être détériorée (Johnson, Hashtroudi, & Lindsay, 1993). Un paradigme typique d'évaluation de suivi de source se déroule en deux phases : la première phase consiste en la génération d'un mot, soit par le participant (dire, penser) soit par l'expérimentateur (écouter). Cette phase peut utiliser

une autre modalité que l'audio, telle que la vision de mots par exemple. La deuxième phase consiste en la détermination par le participant de l'agent auquel le mot (entendu, pensé, vu ou imaginé) est associé : soi, expérimentateur, ordinateur. Le délai entre les deux phases est plus ou moins important (d'une dizaine de minutes jusqu'à une dizaine de jours).

Selon Bentall (1990) les patients schizophrènes auraient un dérèglement dans le *reality monitoring*, c'est-à-dire qu'ils auraient une plus grande difficulté à discriminer ce qui vient d'une source interne de ce qui vient d'une source externe. Quand le stimulus généré est de la parole intérieure alors ce trouble résulte en des HAVs. Ce déficit de reconnaissance de la source d'un événement serait accompagné d'un biais d'externalisation : dans l'incertitude, les patients auraient tendance à attribuer ce qu'ils ont dit ou pensé à un agent externe plutôt qu'à eux-mêmes.

Dans un premier temps, Bentall et Slade (1985) ont utilisé un protocole de détection de signal pour examiner cette hypothèse. Ce paradigme est du *reality testing* qui s'apparente au *reality monitoring* mais se fait sur le moment (absence de délai entre la phase de condition et la phase de réponse). La détection de signal permet d'examiner, d'une part, la sensibilité perceptive et, d'autre part, le biais de réponse défini par les critères individuels subjectifs pour prendre la décision de l'existence du signal ou pas. Les auteurs ont ainsi étudié des étudiants disposés et non disposés aux HAVs (mesure par un questionnaire) ainsi que des patients schizophrènes hallucinés et non hallucinés. Les participants étaient placés en situation d'écoute et entendaient, après un signal sonore, soit un bruit blanc, soit le mot « who » sur fond de bruit blanc pendant cinq secondes. Durant les huit secondes suivantes, ils devaient noter, pour chaque stimulus, s'ils avaient entendu ou non le mot sur une échelle de 1 (certain de ne pas avoir entendu le mot) à 5 (certain d'avoir entendu le mot). D'une part, aucune différence entre les groupes ne fut décelée concernant la sensibilité perceptive. D'autre part, les étudiants prédisposés aux HAVs ainsi que les patients schizophrènes hallucinés ont obtenu un score moyen plus élevé de fausses alarmes c'est-à-dire de détection d'un signal alors qu'il n'était pas présent. Les auteurs concluent à une tendance à la détection de stimuli externe inexistant chez les patients hallucinés et les personnes prédisposées aux HAVs. Ainsi ces sujets auraient tendance à attribuer dans le doute leurs expériences sensorielles à une cause extérieure. Ces résultats confirment ceux de Mintz et Alpert (1972) qui ont montré que 85% des patients hallucinés qu'ils ont testés croyaient entendre une chanson alors que celle-ci n'était pas jouée. L'étude de Bentall et Slade (1985) montre qu'il existe un biais en faveur de la détection d'une source externe chez les patients hallucinés qui seraient ainsi plus sensibles à l'environnement sonore, surtout dans des circonstances incertaines (faible rapport signal sur bruit par exemple).

Plus tard, Bentall, Bakers et Havers (1991) ont examiné le *reality monitoring*. Ils ont ainsi comparé un groupe de sujets sains, un groupe de patients psychiatriques sans hallucinations et un groupe de patients psychiatriques avec HAVs lors de tâches de génération et de répétition de mots. Pour la condition de génération, les participants devaient générer ouvertement un mot après qu'un indice (catégorie, lettre) leur ait été présenté oralement. Les indices exigeaient soit peu d'effort cognitif (habitation commençant par M), soit beaucoup d'effort (fruit commençant par T). Dans la condition de répétition, les participants devaient répéter une paire de mots (catégorie, exemple particulier ; e.g. : pays , Norvège). On rappelait ensuite les participants une semaine plus tard et ils devaient déterminer si les mots qu'on leur présentait alors, avaient été

au préalable générés par eux-mêmes, ou par l'expérimentateur (condition de répétition) ou encore s'il s'agissait de mots nouveaux. La proportion de mots correctement attribués était calculée pour chaque groupe en fonction de l'effort cognitif associé. Il s'est avéré que les deux groupes psychiatriques reconnaissent moins de mots que le groupe contrôle soutenant l'hypothèse de déficits mnésiques chez les patients psychiatriques. Les auteurs ont de plus constaté, chez les patients hallucinés, une tendance plus forte que chez les autres groupes à attribuer à l'expérimentateur des mots qui avaient en fait été auto-générés et qui demandaient un effort cognitif plus important. Aucune différence entre les groupes n'a été observée pour les mots exigeant un faible effort cognitif. Les auteurs concluent que les hallucinations sont dues à une tendance des patients hallucinés à identifier des événements internes comme des événements externes, surtout quand il y a un doute (déformation de mots), et quand la production a exigé de leur part plus d'effort cognitif. Cette tendance se réfère au biais d'externalisation.

L'existence d'un trouble d'attribution de l'action et d'un biais d'externalisation chez les patients schizophrènes, et plus particulièrement chez les patients hallucinés, est corroborée par un certain nombre d'études comportementales (Keefe, Arnold, Bayen, & Harvey, 1999 ; Brébion *et al.*, 2000 ; Franck *et al.*, 2000, Keefe, Arnold, Bayen, McEvoy, & Wilson, 2002 ; Woodward, Menon, & Whitman, 2007 ; Startup, Startup, & Sedgman, 2008 ; Stephane *et al.*, 2010). Certaines études associent ce trouble à l'effort cognitif et au contenu émotionnel (Larøi, van der Linden, & Marczewski, 2004 ; Costafreda *et al.*, 2008). Ces études mettent en avant la perturbation du traitement de l'information lié à la production langagière (intérieure ou orale) et suggèrent que les patients schizophrènes hallucinés ont tendance d'une part, à se souvenir de ce qu'ils ont pensé verbalement comme de ce qu'ils ont prononcé oralement, et d'autre part, à mal attribuer la source d'un événement langagier (pour revue, Ditman & Kuperberg, 2005). Woodward, Menon, & Whitman (2007) ont ainsi étudié 51 patients schizophrènes et 20 sujets contrôles dans une tâche d'attribution de sources. Les participants devaient résoudre un casse-tête sur 100 mots. Chaque mot était précédé d'un indice définissant le mot puis une fois l'indice lu par le sujet, le mot écrit dans le mauvais ordre était présenté aux participants. Selon la consigne, les sujets devaient soit écouter le mot lu dans le bon ordre par un expérimentateur (condition génération expérimentateur), soit écouter le mot lu par une voix de synthèse (condition génération ordinateur) soit lire oralement le mot décodé (condition auto-génération). Un test de mémoire de source était réalisé environ 20 minutes après l'expérience. Une liste de mots était lue aux sujets et pour chaque mot ils devaient dire qui l'avait prononcé : expérimentateur, ordinateur, sujet. Les sujets contrôles ont obtenu de meilleures performances d'attribution de sources que les sujets schizophrènes. Cependant, seuls les patients schizophrènes hallucinés présentaient un biais d'externalisation c'est-à-dire qu'ils avaient plus tendance à attribuer les mots auto-générés à une source externe (ordinateur ou expérimentateur) que les autres.

On note toutefois les résultats plus mitigés de certaines autres études. L'étude de Seal, Crow et Cheung, (1997) a ainsi remis en question les résultats de Bentall *et al.* (1991) en montrant qu'une fois des variables démographiques telles que le QI verbal et l'empan mnésique prises en compte, les différences entre groupes sur les mauvaises attributions à un agent externe n'étaient plus significatives. Cette étude montre l'importance de la concordance des groupes sur les informations démographiques pour l'interprétation ultérieure des résultats. Dans

une expérience de *source monitoring*, Morrison et Haddock (1997) ont manipulé le contenu des stimuli en proposant des mots à valence neutre, positive ou négative. A la suite d'une tâche d'association de mots, les participants devaient identifier la source de la génération du mot (soi vs. autrui), et estimer le degré de contrôle sur ce mot (je l'ai choisi vs. il est venu à moi) et la confiance qu'ils avaient dans leurs réponses. Pour les auteurs, ces estimations tiennent lieu de test de source immédiat. Quelques minutes plus tard, un test de mémoire de source était effectué. Les résultats ont mis en évidence une différence significative entre les groupes pour le test de source immédiat mais pas pour le test de mémoire de source. Par ailleurs, l'ensemble des participants avait en fait tendance à l'externalisation pour les mots à valence positive et tendance à l'internalisation pour ceux à valence négative. Les patients hallucinés faisaient plus d'erreurs d'attribution de source quand les mots concernés étaient à valence émotionnelle que quand ils étaient à valence neutre. Pour les auteurs, le mécanisme d'attribution perturbé serait alors sélectif en termes de contenu et de nature de ses attributions.

Ces études mettent l'accent sur l'existence d'un biais cognitif plus que celle d'un déficit cognitif en tant que tel. Un déficit cognitif peut être défini comme des anomalies neurobiologiques qui peuvent être testées avec des tests à contenu émotionnel neutre et un biais cognitif peut être décrit comme une préférence à traiter certaines informations par rapport à d'autres, préférence qui est plus généralement testée avec des tests au contenu émotionnel saillant (Aleman, & Larøi, 2008).

Le modèle de Bentall, (1990) est bien ancré dans une théorie cognitive plus large sur le suivi de source en général (*source monitoring*, cf. Johnson *et al.*, 1993) et au-delà de proposer que les HAVs sont des événements internes perçus de façon défailante comme des événements externes, ce modèle nous apprend et nous confirme que les HAVs et le suivi de source partagent certains processus cognitifs et offre la possibilité d'étudier pourquoi et quels sont les processus cognitifs qui amènent le biais d'externalisation. Comme il a été vu au paragraphe 2.2.4.3 du présent chapitre, il existe des substrats neuronaux sous-jacents à cette hypothèse tels que le GTS et le CCA (Allen, Amaro *et al.*, 2007, Mechelli *et al.*, 2007).

Pour autant, il existe plusieurs limites à ce modèle : au niveau théorique, l'origine du trouble reste indéfinie, soit le processus est directement et uniquement impliqué dans le phénomène hallucinatoire, soit il s'agit d'une anomalie plus générale, concernant l'encodage ou l'évocation mnésique. Ce modèle ne permet donc pas d'expliquer les HAVs en tant que telles (cf. remarques dans ce sens de Franck, & Thibaut, 2003).

De plus le concept de mémoire peut être critiqué dans le sens où les HAVs sont des mauvaises attributions sur le moment et non ultérieurement. Les patients sont en effet capables de déterminer quand une hallucination commence et quand elle se termine. Enfin, les études sont basées sur une mauvaise attribution unidirectionnelle d'un événement interne à un externe. Une HAV n'a cependant pas nécessairement besoin d'être attribuée à un agent externe pour être vécue comme telle (Larøi, 2006). La revue de Larøi, & Woodward (2007) expose cette notion en remettant en cause les études de suivi de source. En effet, dans la plupart des études citées précédemment, la génération par soi est interne mais la production par autrui est orale et de ce fait implique des caractéristiques externes comme l'activation des organes sensoriels. Les auteurs de cette revue préconisent la prise en compte de deux paramètres dans le suivi de source : le paramètre de génération auto/autrui et le paramètre de dimension interne/externe

ainsi que des paramètres d'affect et d'intentionnalité. En effet dans le modèle de Bentall, la diversité phénoménologique des HAVs n'est pas pleinement prise en compte. Comme il a été explicité à la section 2.1 de ce chapitre, toutes les HAVs ne sont pas localisées à l'extérieur (dans l'environnement externe du patient) d'une part, et certains patients ne peuvent pas faire la distinction entre intérieur/extérieur, d'autre part (Nayani, & David, 1996). Ainsi le seul déficit de suivi de mémoire (ou suivi de source) ne saurait rendre compte de la complexité du phénomène, de son contenu et de ses occurrences.

Il y aurait ainsi un déficit cognitif de mémoire qui peut favoriser la survenue d'une HAV mais pas l'expliquer. Les patients auraient une difficulté à distinguer entre deux sources d'un événement ce qui mènerait à une confusion. L'existence d'un biais d'externalisation permet une ébauche d'explication du phénomène mais ne suffit pas (Seal, Aleman, & McGuire, 2004 ; Ditman, & Kuperberg, 2005).

Le prochain modèle (Frith, 1992) pallie le fait que les HAVs soient perçues comme extérieures sur le moment et non ultérieurement. Ce modèle s'intéresse en effet aux mauvaises attributions d'une génération interne vers un agent externe non pas une fois le phénomène réalisé comme pour le modèle de *source monitoring* mais sur le moment (*online*). Il s'agit du *self-monitoring* ou suivi de soi.

### **II.3.4 Trouble du suivi de soi**

Pour C. Frith (Frith, & Done, 1988 ; 1989 ; Frith, 1992) les symptômes schizophréniques s'expliqueraient davantage par un trouble de l'action que de la perception. Il propose ainsi l'hypothèse d'une dérégulation dans le système d'intention et de contrôle des actions pour expliquer pourquoi certaines personnes hallucinent. C'est la théorie du « self-monitoring defect » ou trouble du suivi de soi (voir figure II.4). Frith s'appuie sur des travaux de Goldberg (1985) qui supposent l'existence de deux voies pour la production d'une action. D'un côté, il y aurait les mécanismes de production d'actions « stimulus-induites » (automatiques) et de l'autre il y aurait des mécanismes de production d'actions « volontaires ». Pour l'auteur, les symptômes associés à la schizophrénie seraient dus à des défauts dans la voie des actions volontaires. Les symptômes négatifs de la maladie s'expliqueraient par un déficit dans les actions volontaires et les symptômes positifs par un déficit du suivi interne de soi de ces actions volontaires. Dans le cadre de l'étude des HAVs, qui appartiennent à cette seconde catégorie de symptômes, Frith s'est intéressé à la difficulté à contrôler les intentions d'actions. Notons que les structures cérébrales correspondant aux actions « auto-initiées » sont le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur, l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base (Silbersweig *et al.*, 1995). Nous verrons que ces aires frontales ont un rôle dans le modèle de Frith.

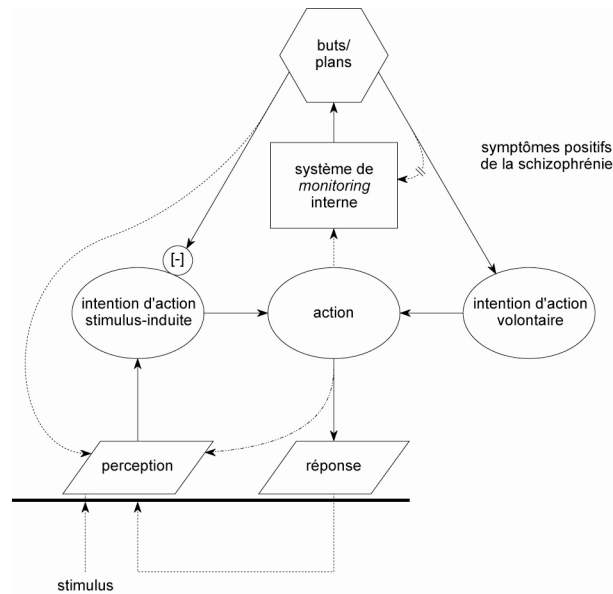


Figure II.4 : modèle de Frith, 1992 (tiré de B. Pachoud et C. Bourdet).

En complément aux travaux de Goldberg (1985) sur le concept d'action volontaires/ actions induites, Frith, pour développer sa théorie, se fonde sur des travaux de von Helmholtz (1866) sur les mouvements oculaires auto-générés et générés extérieurement (en appuyant sur l'œil par exemple), sur le concept de « copie d'efférence » et celui de « décharge corollaire » développé par Sperry (1950) (cf. § II.2.2.1) et sur les travaux de Feinberg (1978) sur l'application de la décharge corollaire à la pensée verbale ou parole intérieure et son éventuel déficit dans la schizophrénie. Rappelons que le concept de copie d'efférence ou de décharge corollaire a été introduit dans les travaux sur la vision pour expliquer la constance visuo-spatiale, *i.e.* comment l'image visuelle reste stable lors d'un mouvement du globe oculaire. La copie d'efférence est définie comme une copie de l'action en cours, qui permet de transmettre un signal dit « décharge corollaire » au cortex sensoriel, avertissant que les sensations à venir ont été auto-générées. Ce mécanisme permettrait ainsi de faire une distinction entre les percepts externes et les percepts générés intérieurement et il existerait pour la vision mais aussi pour l'audition et pour tout acte moteur en général (cf. § I.2.2).

Selon Frith et collègues, un dérèglement du système de suivi interne conduirait à un défaut d'étiquetage interne des actions (Frith, & Done, 1988). Les informations concernant une action intentionnelle n'arriveraient pas au système de suivi interne et entraîneraient donc l'occurrence d'une action sans conscience ni de l'intention volontaire relative à celle-ci, ni de ses conséquences. Cette action serait alors attribuée à un agent externe. Frith et collègues ont appliqué cette hypothèse à la pensée verbale : selon la théorie du suivi de soi verbal défectueux, il existerait un défaut d'étiquetage interne de la pensée verbale. Les hallucinations auditives verbales seraient donc des voix intérieures auto-générées par le patient mais interprétées comme venant de l'extérieur.

#### *Mise en évidence d'un déficit du suivi de soi verbal chez les patients schizophrènes hallucinés*

Avant de poursuivre sur la description de la théorie de Frith, notons que des études ultérieures tentèrent de vérifier que le suivi de soi verbal est bien défectueux chez les patients

schizophrènes sujets aux hallucinations (Johns, & McGuire, 1999 ; Johns *et al.*, 2001 ; Allen *et al.*, 2004). Ainsi, Johns et collègues (1999, 2001) ont examiné cette hypothèse avec une version nuancée du paradigme de suivi de soi verbal explicité au paragraphe 2.2.4.3 du présent chapitre. Dans leur étude de 2001, Johns et collègues ont ainsi étudié 10 patients schizophrènes hallucinés, 8 non hallucinés mais délirants et 20 sujets contrôles lors de la lecture à voix haute d'adjectifs selon les quatre conditions du paradigme du suivi de soi verbal (soi vs. autrui, normal vs. déformé). Les résultats révélèrent chez les patients hallucinés et délirants (non-hallucinés) une tendance à attribuer leur voix déformée à autrui, notamment lorsque le contenu était négatif. L'étude n'a donc pas permis de conclure à un dérèglement du suivi de soi particulier aux patients schizophrènes hallucinés.

La même équipe (Johns, Gregg, Allen, & McGuire, 2006) examina ultérieurement le facteur trait (anomalie permanente) vs. état (anomalie au moment étudié) en utilisant le même paradigme. La question posée était la suivante : le déficit de suivi de soi est-il présent lors de la phase aiguë de l'HAV ou exprime-t-il une vulnérabilité au phénomène ? Pour cela, ils étudièrent 15 patients schizophrènes hallucinés, 15 patients schizophrènes avec un passé hallucinatoire mais sans HAVs depuis au moins un mois, 15 patients schizophrènes sans passé hallucinatoire, 10 patients souffrant de désordre affectif avec hallucinations et 20 sujets contrôles. Comme dans leur étude de 2001, les patients schizophrènes hallucinés et, dans une moindre mesure ceux délirants mais non hallucinés, firent plus d'erreurs d'attribution de leur voix déformée vers autrui (biais d'externalisation). Les patients avec un passé hallucinatoire ne firent pas plus d'erreurs d'attribution ce qui suggère un déficit lié à un état plus qu'à un trait symptomatique. Ces résultats sont en désaccord avec ceux obtenus en neuroimagerie (cf. § II.2.2.4.3) qui révèlent des schémas d'activation anormaux chez les patients prédisposés aux HAVs lors du suivi de la parole intérieure. Les auteurs arguent qu'il existe peut-être un dérèglement chez les patients vulnérables visible au niveau physiologique mais pas au niveau comportemental. Johns et collègues confirment ainsi l'hypothèse d'un trouble du suivi de soi verbal associé à la survenue des HAVs chez les patients schizophrènes. Notons cependant que d'autres études n'ont pas retrouvé un suivi de soi verbal anormal chez les patients schizophrènes (Goldberg *et al.*, 1997 ; Versmissen *et al.*, 2007).

#### *Implication d'un dérèglement du mécanisme de décharge corollaire dans l'HAV*

Revenons-en maintenant au modèle proposé par Frith et ses collègues et au mécanisme suggéré pour expliquer ce déficit de suivi de soi. En accord avec l'étude de McGuire, Silbersweig, Wright, *et al.* (1996) (cf. § II.2.2.4.2), Frith précise que la production de parole intérieure en tant que telle ne serait pas défectueuse. Plus précisément, Frith (1992) propose un dérèglement de la décharge corollaire (voir figure II.5). Comme nous l'avons vu au chapitre I (§ 2.2), cette décharge corollaire a pour effet d'inhiber les aires sensorielles lors d'actions auto-générées : « there is suppression of the sound of our own voice when we speak and suppression of the sense of touch when we move our limbs »<sup>5</sup> (Frith & Johnstone, 2003, p.131). Dans le cas de la parole, la décharge corollaire correspondrait à des signaux issus des aires frontales et notamment du cortex cingulaire antérieur. Ces signaux seraient envoyés au cortex

---

<sup>5</sup> « Il y a une suppression du son de notre propre voix lorsque nous parlons et une suppression de la sensation de toucher quand nous bougeons nos membres ».



sensoriel pour l'inhiber. Un dérèglement de la décharge corollaire provoquerait une augmentation de l'activité cérébrale dans les aires sensorielles. Dans le cadre de la parole intérieure, chez les patients schizophrènes, la décharge corollaire, issue des aires frontales, ne parviendrait pas à alerter le cortex auditif que cette parole intérieure ou ces pensées verbales sont auto-générées. Ceci résulterait en une mauvaise attribution des pensées à des personnes extérieures et produirait donc des hallucinations. La figure II.5, reprise de Ford et Mathalon (2005), illustre le mécanisme de décharge corollaire et son anomalie chez les patients atteints de schizophrénie.

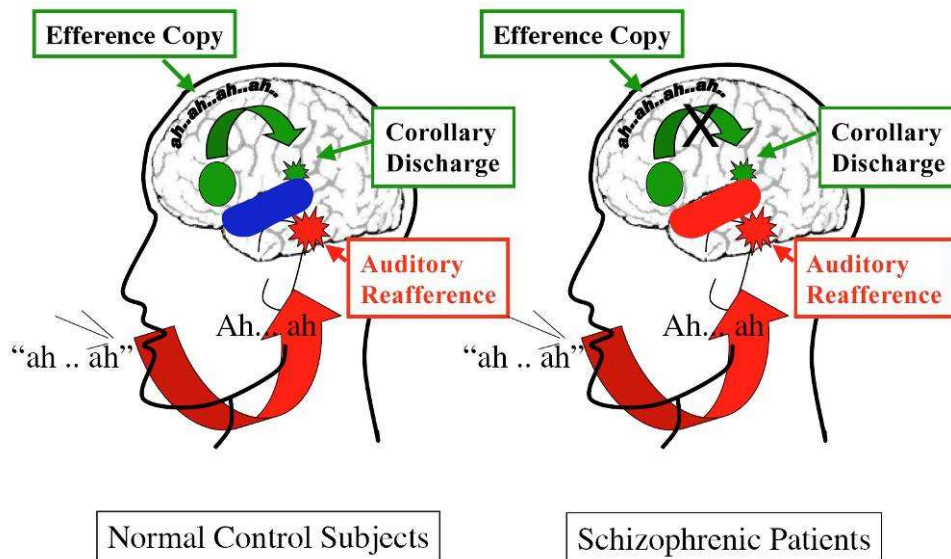


Figure II.5 : Illustration de la copie d'efférence (*efference copy*) et de la décharge corollaire (*corollary discharge*), (Ford, & Mathalon, 2005). Lors de la production de parole, chez les sujets contrôles (*normal control subjects*), la copie d'efférence envoie une décharge corollaire aux aires cérébrales auditives (en bleu) pour atténuer leur activation et ainsi reconnaître l'auto-génération. Chez les patients schizophrènes (*schizophrenia patients*), la copie d'efférence et/ou la décharge corollaire serait déficiente et donc n'atténuerait pas l'activation des aires auditives (en rouge) d'une part, et résulterait en une attribution de la parole auto-produite à un agent externe, d'autre part.

#### *Mise en évidence cérébrale d'une défaillance de la décharge corollaire, potentiellement responsable des HAVs*

Ainsi, Frith fait l'hypothèse que le dérèglement dans le processus de génération de pensée verbale entraîne une désinhibition des aires auditives. Cette hypothèse a été confirmée par une étude en neuroimagerie et des études en électrophysiologie. Frith *et al.* (1995) utilisèrent la technique TEP (cf. annexe II.2.1) lors d'une tâche de fluence verbale orale chez 18 patients schizophrènes. Une étude similaire avait été réalisée en 1991 (Frith *et al.*, 1991, cf. § I.2.2.1) chez sept sujets sains et avait montré une réduction d'activation du gyrus temporal supérieur (GTS) gauche lors de la tâche de production par rapport à une tâche de répétition. L'étude de 1995 a, quant à elle, révélé une absence de réduction d'activation du GTS gauche chez les patients schizophrènes et a confirmé l'hypothèse d'une désinhibition temporelle dont l'origine serait une déconnexion fronto-temporale liée à une décharge corollaire défaillante chez les patients souffrant de schizophrénie. Cette étude n'a pour autant pas décelé de différence entre les groupes de patients. Il est à noter que cette déconnexion cérébrale n'a pas toujours été répliquée (Spence *et al.*, 2000).

Au niveau électrophysiologique, Ford, Mathalon et collègues (2001, 2004, 2005) ont montré la défaillance de la décharge corollaire via une série d'études EEG se focalisant sur la composante N1. Le rôle de cette composante ainsi que le protocole de l'expérience sont explicités au paragraphe 2.2 du chapitre I qui détaille une étude de ces auteurs sur des sujets sains (Ford, Mathalon, Heinks, *et al.*, 2001). Dans une autre étude de 2001, Ford, Mathalon, Kalba et collègues ont étudié 3 conditions : une condition de silence, une condition de répétition mentale et une condition d'écoute et ont comparé 15 sujets contrôles et 15 patients schizophrènes. Chez les sujets contrôles, ils ont observé, comme on peut s'y attendre, que l'amplitude de la N1 en réponse à un stimulus sonore externe en même temps que la tâche, était plus faible dans la condition de répétition mentale que dans la condition de silence (car la répétition mentale implique le cortex auditif) et qu'elle était aussi plus faible dans la condition d'écoute que dans la condition de répétition mentale. Chez les patients schizophrènes, la condition de silence et la condition de répétition mentale donnaient des amplitudes de N1 similaires. Les auteurs interprètent ce résultat comme une preuve que la décharge corollaire est défaillante. En effet, la réponse du cortex auditif à la parole intérieure (ou répétition mentale) ne serait pas atténuée par la décharge corollaire. Néanmoins, les auteurs font remarquer que les patients étudiés étaient sous traitement médicamenteux et ne présentaient pas d'HAVs au moment de l'étude. Il est donc difficile de dire si ce processus est bien responsable du phénomène hallucinatoire. Par conséquent, les auteurs suggèrent que cette amplitude plus faible de la N1 pourrait refléter des mécanismes qui sous-tendent la propension à halluciner plutôt que l'état hallucinatoire à proprement parler. Par la suite, Ford et Mathalon (2005) ont présenté un panorama d'une série d'études qu'ils ont menées chez des patients schizophrènes et des sujets contrôles. Ces études confirment tout d'abord que la décharge corollaire est anormale chez les patients atteints de schizophrénie. Ensuite, elles montrent que, chez les sujets sains, la cohérence des signaux EEG de la bande gamma entre lobes frontal et temporal est plus forte dans une condition de production de parole que dans une condition d'écoute. De plus, chez les sujets sains, la différence de cohérence entre condition de production et condition d'écoute est plus faible si le *feedback* (retour) auditif, dans les deux conditions, est perturbé. Il a été suggéré que la synchronie dans la bande gamma reflète une bonne correspondance entre l'expérience sensorielle vécue et la prédiction (Singer, 1999, cité dans Ford & Mathalon, 2005). Une diminution de cette cohérence pourrait indiquer aux régions frontales qui sous-tendent la production de parole que des routines d'adaptation doivent être implémentées. Chez les patients schizophrènes, la différence de cohérence gamma entre les conditions de production et d'écoute n'est pas retrouvée. De plus la perturbation du retour auditif a plus d'effet sur la cohérence gamma dans la condition d'écoute que dans la condition de production de parole. Ford et Mathalon (2005) ont interprété ce dernier résultat comme un déficit du mécanisme de copie d'efférence ou de décharge corollaire qui pourrait contribuer au phénomène hallucinatoire. De nouveau, ces auteurs précisent que l'étude ne permet pas de conclure sur la corrélation entre ces indicateurs neurobiologiques et la sévérité du symptôme hallucinatoire. Plus tard, Heinks-Maldonado *et al.* (2007) ont obtenu un résultat similaire de dérèglement de la décharge corollaire amenant une non atténuation de la composante N1 lors de la production de parole orale, spécifique aux patients avec HAVs, confirmant la défaillance du système de décharge corollaire et apportant des preuves neurophysiologiques au modèle de Frith et collègues.

#### *Intégration du modèle du contrôle moteur de la parole*

Par la suite, Frith chercha à mieux ancrer son modèle dans un modèle neurocognitif du contrôle moteur (Frith, Rees, & Friston, 1998), plus précisément celui de Wolpert et collègues présenté dans le paragraphe 2.2 du chapitre I. En effet, les travaux sur le contrôle moteur modélisent de façon satisfaisante les notions d'intentions d'actions, d'exécution de l'action et de copie d'efférence. Grâce au modèle du contrôle moteur, Frith a ainsi la possibilité d'appuyer ces hypothèses de défaillance du système d'intentions de l'action sur un modèle consensuel de contrôle de l'action. Toutefois, Frith décida d'appliquer ce modèle plus spécifiquement aux expériences passives telles que le vol de la pensée ou les « délires de contrôle » (dans lequel le patient est convaincu que ses actions sont sous l'emprise d'une force extérieure) (Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000 ; Blakemore, Wolpert, & Frith, 2002 ; Blakemore, 2003).

Dans leur revue d'études de 2000, Frith, Blakemore et Wolpert expliquent les délires de contrôle par un manque de conscience dans le contrôle de l'action motrice, en intégrant dans le modèle du contrôle moteur. Chez les patients souffrant de ce symptôme, la génération du modèle direct et la représentation de l'état prédit seraient altérées. L'état désiré, la génération des commandes motrices pour accomplir l'état désiré et la comparaison entre l'état désiré et l'état actuel seraient intactes. Les patients n'auraient alors pas conscience de l'intention d'action et percevraient donc celle-ci comme étant contrôlée par un agent extérieur. Ainsi malgré la bonne exécution de l'action, les patients ne se sentiraient pas maîtres de cette action. Les auteurs appuient par la suite cette hypothèse par des études comportementales et physiologiques menées soit par leur équipe, soit par des équipes différentes. Au niveau comportemental, une absence de représentation de la prédiction se traduirait alors par un déficit dans l'entraînement moteur imaginé (absence de retour et donc d'amélioration dans le modèle direct), par un déficit dans la correction en ligne d'éventuelles erreurs (dû à une absence de comparaison entre l'état prédit et l'état désiré) et par un déficit dans l'attribution d'actions lors d'ambiguïtés dans le retour sensoriel (dû à une absence de comparaison entre l'état prédit et l'état actuel). Les études (cf. Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000) ont montré que ces trois déficits sont effectivement présents chez les patients schizophrènes souffrant de délires de contrôles. Au niveau physiologique, une défaillance dans la prédiction des conséquences sensorielles de l'action conduirait à une absence de l'atténuation des aires sensorielles concernées, normalement effectuée pour assurer l'auto-attribution de l'action (cf. § I.2.2.1). Dans le cas des délires de contrôles où les actions sont motrices, il s'agirait du cortex pariétal, impliqué dans la représentation des mouvements (Decety *et al.*, 1994). Il a en effet été montré une absence d'atténuation, illustrée par une augmentation de l'activité pariétale chez les sujets schizophrènes atteints de délires de contrôle comparés à des sujets contrôles (cf. Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000). De manière similaire aux actions langagières où il a été montré une déconnexion fronto-temporale (Frith *et al.*, 1995), les auteurs interprètent cette augmentation d'activité cérébrale pour les actions motrices en termes de déconnexion entre les aires frontales (siège de la planification d'action) et les aires postérieures pariétales.

Pour résumer, cette revue d'études sur les patients souffrant de délires de contrôle valide l'utilisation du modèle de contrôle moteur pour l'explication des symptômes de premier rang (incluant les délires de contrôles et les HAVs notamment) en apportant de nouveaux éléments de compréhension pour l'hypothèse d'un déficit dans la conscience d'intentions d'actions, illustrée par une déconnexion entre les aires frontales et les aires sensorielles postérieures. Il est à noter que le chemin de ces connexions n'est pas encore pleinement explicité.

A propos des HAVs, l'étude de Blakemore *et al.* (2000) visait à examiner un groupe de patients hallucinés mais avec des stimuli tactiles. Les sujets contrôles et les patients psychiatriques (schizophrènes et bipolaires) non hallucinés percevaient leur propre stimulation tactile comme étant moins intense, moins agréable et moins chatouillante. A l'inverse, les patients souffrant d'HAVs ne montraient pas de différence perceptive subjective entre une stimulation autoproduite et une simulation externe. Cette étude a permis de montrer que les patients psychiatriques hallucinés avaient une conscience anormale des conséquences sensorielles d'un mouvement auto-généré : ils arrivent moins à distinguer un mouvement auto-généré d'un mouvement généré par autrui. Ces résultats de non-atténuation perceptive lors de l'auto-génération d'une action motrice ont été répliqués par Shergill *et al.* (2005) et par Posada *et al.* (2007).

Pour fournir une base neuroanatomique à leur modèle, Frith et collègues se sont appuyés sur des études antérieures sur les réseaux cérébraux sous-tendant le suivi de soi chez les sujets sains. Ces résultats impliquent la formation hippocampique comme un des substrats neurobiologiques du suivi de soi et confirment les hypothèses basées sur des travaux antérieurs de Frith et Done (1988). Selon Frith et collègues, le dérèglement cérébral résultant éventuellement en une mauvaise détection de la similarité entre actions et intentions pourrait être localisé au niveau des connexions entre le cortex préfrontal et l'hippocampe via le gyrus parahippocampal et le cortex cingulaire antérieur. Les études de neuroimagerie concernant la génération verbale et explicitées au paragraphe 2.2.4.2 de ce chapitre étayaient cette hypothèse de déconnexion fronto-temporale (Lawrie *et al.*, 2002 ; Shergill *et al.*, 2004).

Le système de suivi de soi interne verbal serait ainsi perturbé de telle sorte que les patients schizophrènes n'auraient pas la sensation d'avoir généré la parole intérieure et donc l'attribueraient à un agent externe, ce qui résulterait en un phénomène hallucinatoire. Cette perturbation serait due à une décharge corollaire défailante qui ne permettrait plus la distinction entre actions auto-générées et actions générées extérieurement.

### *Limites du modèle de Frith et collègues*

Si ce modèle est particulièrement intéressant, car il fournit une base neurophysiologique étayée au phénomène hallucinatoire, il existe pourtant quelques limites. Tout d'abord, le dernier modèle de Frith *et al.* (1998), issu des travaux de Wolpert et collègues (1995, 1997), ne s'intéresse plus spécifiquement aux HAVs mais plus généralement aux symptômes « étrangers » ou aux « expériences passives ». De plus dans ce modèle, la localisation de l'origine de la décharge corollaire n'est pas précisée. A un autre niveau, les sujets hallucinés demeurent souvent capables de reconnaître leur parole intérieure comme étant auto-générée et sont capables de faire la distinction entre leur pensée verbale et leurs hallucinations (Hoffman, Varanko, Gilmore, & Mischara, 2008). Il existe donc forcément d'autres facteurs en plus d'une parole intérieure mal attribuée pour expliquer les HAVs vécues chez les patients schizophrènes.

Parallèlement, le modèle n'explique pas pourquoi le contenu des HAVs est généralement négatif et ne rend pas compte de la variabilité individuelle dans le vécu des HAVs. Il n'explique pas non plus pourquoi la parole entendue est généralement celle d'une autre personne,

comment se fait cette personnification de la voix entendue. Enfin, le modèle présente une faille importante qui ne semble reconnue ni par l'équipe de Frith, ni par celle de Ford et Mathalon. Selon tous ces auteurs, le phénomène hallucinatoire proviendrait d'une parole intérieure mal attribuée à autrui. La mauvaise attribution serait due à une mauvaise correspondance entre une expérience auditive prédite et un retour auditif vécu. Or, comme nous l'avons vu dans le chapitre I, l'application du modèle de contrôle interne, impliquant l'utilisation des concepts de copie d'efférence et de décharge corollaire, à la parole intérieure n'est pas pleinement argumentée. En effet dans le cas de la parole intérieure, où il y a inhibition de l'exécution motrice, on peut alors se demander quel est le retour auditif vécu. S'il n'y a pas de retour auditif vécu alors comment la comparaison peut-elle s'effectuer ? Enfin, s'il n'y a pas de comparaison possible alors comment la mauvaise attribution à un agent externe pourrait-elle avoir lieu ? Frith et collègues n'expliquent donc pas, d'une part, en quoi la parole intérieure peut être considérée comme une action, et d'autre part, sur quoi le passage de la parole orale à la parole intérieure dans le modèle de contrôle interne est fondé.

### **II.3.5 Modèles dérivés du modèle de Frith**

#### *Modèle de Seal, Aleman, et McGuire (2004)*

Dans leur revue des différents modèles neurocognitifs des HAVs, Seal, Aleman, & McGuire (2004) décrivent trois modèles influents : le modèle d'un trouble de l'imagerie auditive, le modèle d'un trouble du suivi de soi et celui d'un trouble de la mémoire épisodique. Ils présentent ensuite les déficits cognitifs associés aux HAVs :

- influence exagérée des processus attentionnels sur la perception
- biais d'externalisation
- suivi de soi verbal défaillant
- suivi de source pour son propre langage défaillant

Enfin, ils proposent un modèle multidimensionnel permettant d'intégrer ces différents déficits cognitifs. D'après les auteurs « any neurocognitive model of AVHs needs to account for two key features of the experience: how self-generated thought is subsequently misperceived as speech and the experience of unintendedness that characteristically accompanies this perception »<sup>6</sup> (Seal, Aleman, & McGuire, 2004, p.64). Leur modèle s'apparente à celui de Frith, Blakemore et Wolpert (2000) mais pour Seal et collègues seule la génération des HAVs et non pas l'expérience perceptive des HAVs pourrait être expliquée par une défaillance du le modèle de prédiction. Le modèle que proposent les auteurs est représenté dans la figure II.6.

---

<sup>6</sup> « Un modèle neurocognitif des HAVs doit pouvoir expliquer deux caractéristiques essentielles de l'expérience : comment une auto-génération de pensée verbale est mal attribuée comme de la parole orale et l'expérience de non-intentionnalité qui typiquement accompagne cette perception. »

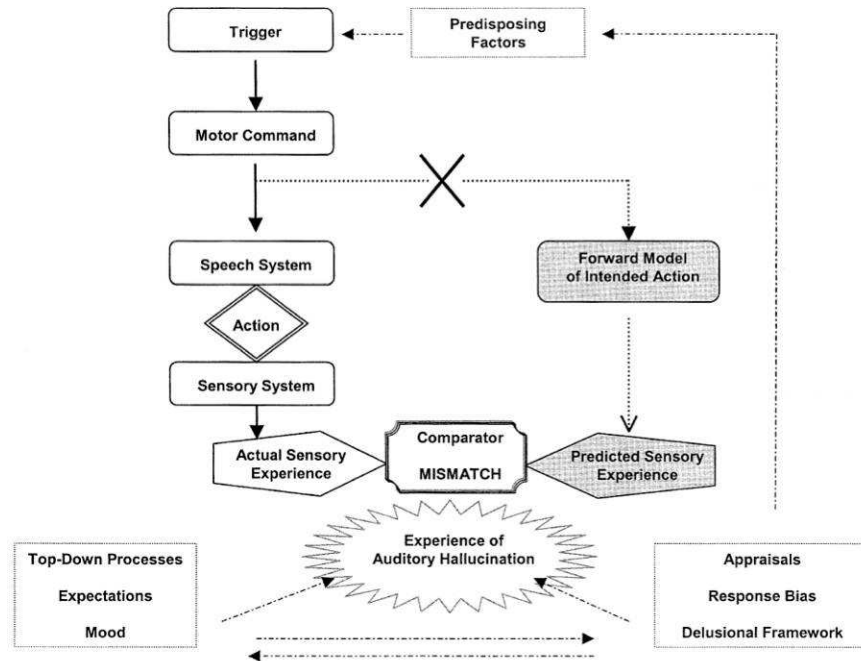


Figure II.6 : illustration du modèle explicatif des HAVs proposé par Seal *et al.*, 2004.

Les HAVs seraient la conséquence d'un dérèglement dans le modèle de prédiction et de la mauvaise interprétation résultant de ce dérèglement. L'expérience de non-intentionnalité (*unintendedness*) peut être expliquée par un déficit dans le modèle de prédiction (représenté par la ligne pointillée dans la figure II.6) et celle de mauvaise perception (*misperception*) par la mauvaise interprétation de la non-concordance entre l'expérience sensorielle vécue et celle prédite (représentée par la boîte *comparator mismatch* dans la figure II.6). Les facteurs *top-down* (descendants) modulent l'interprétation du signal ambigu résultant en HAV ou non.

Les auteurs ne définissent pas clairement ces facteurs *top-down* et ils incluent dans cette catégorie les biais cognitifs, les attentes, les jugements et les humeurs ainsi que le contexte délirant de la personne. Il a de fait été montré que la plupart des patients souffrant d'HAVs souffrent aussi de délires et ces deux symptômes sont souvent regroupés dans la même catégorie dite de symptômes positifs ou de syndrome de distorsion de la réalité (Liddle *et al.*, 1992). Seal et collègues émettent alors l'idée que l'interprétation d'un signal ambigu se fait selon le cadre cognitif personnel de chacun qui dans le cas d'un patient halluciné serait délirant.

Bien que ce modèle intègre de manière intéressante les déficits spécifiques mis en évidence dans le cadre de travail des trois modèles influents (Hoffman, 1986 ; Bentall, 1990 ; Frith, 1992), il fait, comme celui de Frith (cf. § II.3.4), le postulat que la parole intérieure est une action donnant lieu à une expérience sensorielle. Il n'explique en effet pas comment il est possible d'avoir une expérience sensorielle effective en parole intérieure. Ceci n'est pourtant pas évident et reste à démontrer, comme nous l'avons noté plus haut. De plus, il est regrettable que ce modèle ne propose aucun substrat cérébral aux différents processus.

### Modèle de Jones et Fernyhough (2007b)

Dans la même lignée, Jones et Fernyhough (2007b) ont élaboré un modèle, très inspiré de celui de Seal, Aleman, & McGuire (2004), qu'ils critiquent sur le processus de non-intentionnalité. Pour les auteurs, ce processus ne va pas de pair avec une absence ou une détérioration de l'état prédit. Les auteurs interprètent le modèle de Frith *et al.* (2000) d'une manière différente. Leur modèle est présenté dans la figure II.7 et s'explique tel que suit : dans un premier temps, comme dans le modèle de Seal et collègues, il y a une détérioration ou une absence de l'état prédit. Cette anomalie se traduit par une absence de conscience de soi comme auteur de l'action en cours. Parallèlement, la non-concordance entre le signal perçu et le signal prédit entraîne une non-atténuation des aires sensorielles correspondantes qui amène le sentiment d'externalisation de l'action (sensation d'un agent extérieur comme auteur de l'action en cours), donc d'étrangeté et donc d'hallucination.

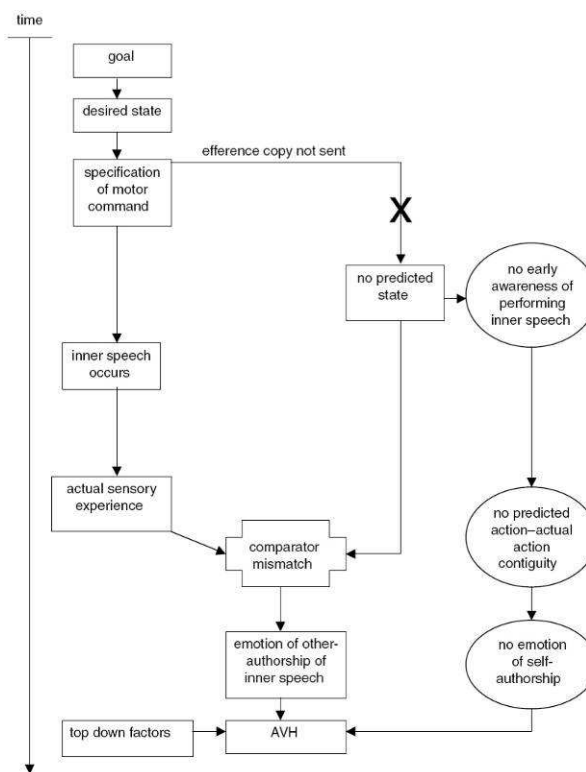


Figure II.7 : Modèle de Jones et Fernyhough (2007b) sur les HAVs.

Ainsi à la différence du modèle de Seal et collègues (2004) le sentiment d'externalisation n'est pas dû à des processus descendants (*top-down*) ou à un cadre spécifique particulier mais à une non-atténuation des aires cérébrales sensorielles correspondantes à l'action. Par contre, même si les auteurs ne le détaillent pas dans leur papier, il semble qu'ils ne nient pas l'intervention des facteurs descendants.

Pour Jones et Fernyhough (2007b), la défaillance dans le système de prédiction ne serait ainsi qu'intermittente et pourrait alors être modulée par des facteurs ayant un effet sur le jugement tels qu'une attentionnalité augmentée par le stress, la capacité à utiliser correctement les indices, l'atténuation perceptive ou des effets de suggestion.

Les auteurs tentent de plus de répondre à la critique pouvant être faite à Seal et collègues sur le fait qu'il n'y a à *priori* aucune raison de postuler que la parole intérieure peut-être traitée comme une action et donc pas de raison que le modèle de suivi de l'action proposé par Frith *et al.* (2000) et dérivé de Wolpert (1997) puisse être appliqué dans ce cas. Pour ce faire, Jones et Fernyhough se basent sur la définition de la parole intérieure de Vygostky (1986). Ce dernier la définit comme étant l'internalisation de la parole orale via la parole privée (cf. § 1.1). Or si la parole intérieure dérive de la parole orale, le fait de considérer celle-ci comme une action n'a rien d'aberrant. Les auteurs jugent qu'il est donc possible de conserver le postulat de l'action, même en parole intérieure. Il reste que « l'expérience sensorielle » est toujours à définir et à démontrer dans le cadre de la parole intérieure.

Par contre, la critique sur l'absence de substrats neuronaux dans le modèle de Seal, Aleman, & McGuire (2004) est également valable pour le modèle de Jones et Fernyhough. Une autre critique majeure de leur modèle que l'on peut énoncer, dans la continuité de celle que l'on peut faire à tous les autres modèles utilisant le modèle de suivi de l'action est qu'il n'y a pas de retour sensoriel effectif de l'action en parole intérieure. C'est d'autant plus critiquable de ne pas se poser la question dans leur modèle puisque les auteurs posent celle de « est-ce que la parole intérieure est une action ? ». Or si la parole intérieure est une action, ça n'est pas une action qui en soi aboutit à des conséquences sensorielles vécues ou en tous cas, les auteurs n'expliquent pas comment cela pourrait être le cas.

### **II.3.6 Trouble de l'attribution de l'action**

Dans la lignée des travaux de Bentall (1990) d'une part, et de Frith (1992), d'autre part, Jeannerod *et al.* (2003) proposent une autre explication de la confusion entre soi et autrui. De façon un peu différente de Frith qui stipule un déficit dans le suivi de l'action, Jeannerod et collègues font l'hypothèse qu'une déficience dans la reconnaissance de l'auteur de l'action serait sous-jacente au phénomène hallucinatoire (et aux autres symptômes positifs). A la différence de Frith qui s'intéresse à comment une action est exécutée, l'équipe de Jeannerod pose la question de qui fait l'action, de quels indices permettent à une personne de se reconnaître comme auteur de l'action, et de ce qui provoque la sensation d'agentivité ? (Jeannerod, 2009).

Ce modèle s'appuie sur la notion de représentation partagée. Les représentations partagées peuvent se définir comme un ensemble de représentations communes à l'exécution, l'observation et la simulation mentale d'une action (Jeannerod, 1997 ; Anquetil, & Jeannerod, 2006). Au niveau cérébral, cela se traduit par un réseau d'aires cérébrales s'activant de la même manière (mais pas avec la même intensité) pour l'ensemble de ces processus : exécution, observation et simulation. Il s'agit du cortex prémoteur dorsal, de l'aire motrice supplémentaire, du gyrus supramarginal et du lobe pariétal supérieur (pour revue : Grézes & Decety, 2001). Ces représentations partagées s'ancrant dans un système commun, il s'avère alors nécessaire d'avoir un mécanisme d'attribution de l'action qui permet de déterminer qui produit l'action et si cette action est intérieure ou extérieure (Franck & Thibaut, 2003). On peut penser qu'une altération de ce mécanisme entraînerait une confusion entre ce qui est fait par le sujet et ce qui est fait par autrui. En ce qui concerne le langage intérieur, une confusion dans l'attribution de l'action peut se traduire par un phénomène hallucinatoire.



Les études étayant cette théorie ont utilisé le paradigme consistant à modifier ce que voient ou ressentent les sujets par rapport aux actions qu'ils produisent réellement. Ce paradigme de doute artificiel permet de créer une disparité entre les retours sensoriels vécus et ceux prédits. Les sujets effectuent ensuite une tâche d'attribution de l'action. Les études ont porté sur des actions motrices exécutées par des patients schizophrènes avec symptômes positifs (Daprati *et al.*, 1997 ; Franck *et al.*, 2001). Plus précisément, les sujets effectuaient un mouvement de la main mais n'avaient pas de retour visuel direct sur leur main, ils n'avaient un retour qu'au travers d'un écran. Cet écran montrait en fait au sujet soit sa propre main en mouvement soit celle d'un expérimentateur. Dans l'étude de Daprati *et al.* (1997), les participants devaient dire si la main vue était la leur ou pas. Les résultats ont montré un biais d'internalisation : les patients avaient tendance à s'attribuer la main de l'expérimentateur quand celle-ci effectuait le même mouvement que la leur. L'étude de Franck *et al.* (2001), dans laquelle il était demandé aux sujets de dire si le mouvement observé était le leur ou non, a permis de montrer que les patients avaient en fait plus de mal que les sujets contrôles à intégrer les indices de mouvement fournis par le retour visuel. Enfin Van den Bos et Jeannerod (2002) ont présenté une autre expérience dans laquelle des sujets sains voyaient deux mains : la leur et celle de l'expérimentateur. Un signal lumineux désignait ensuite une des deux mains présentées et les sujets devaient effectuer une tâche d'attribution (soi vs. autrui). Les auteurs citent les résultats obtenus chez des patients atteints de symptômes positifs. Ceux-ci avaient plus tendance que les autres à attribuer leur main à l'expérimentateur (« défaut d'appropriation »). Les auteurs confirment ainsi l'hypothèse que les patients sont capables d'identifier le mouvement et de l'ajuster (« comment ») mais ont des difficultés dans la sensation consciente de l'origine de ce mouvement (« qui »).

Au niveau cérébral, la sensation consciente d'agentivité serait localisée dans le cortex pariétal droit, notamment dans le gyrus angulaire. En effet, cette région serait d'autant plus activée que la sensation de contrôle serait faible (Farrer *et al.*, 2003). La sensation de contrôle était ici manipulée expérimentalement en modulant le degré de discordance entre un mouvement exécuté et le retour visuel. Plus la divergence est grande, moins le sujet a une impression de contrôle du mouvement observé et plus celui-ci a tendance à être attribué à autrui ce qui se traduit par une augmentation de l'activité dans le cortex pariétal droit (Farrer *et al.*, 2003). Chez les patients schizophrènes avec symptômes de premier rang (HAV, délire, intrusion de la pensée, échappement de la pensée ; Schneider, 1959), cette modulation du cortex pariétal droit par le sentiment d'agentivité serait absente (Farrer *et al.*, 2004). Par ailleurs, Franck *et al.* (2002) ont montré une hyper-activité au repos de cette région. Ainsi un dérèglement cérébral au niveau pariétal entraînerait-il un déficit de sensation d'agentivité chez les patients avec symptômes de premier rang (Jeannerod, 2009).

En résumé, pour Jeannerod (2009), il existe deux niveaux d'auto-reconnaissance, un niveau non-conscient automatique régissant l'identification de l'action et un niveau conscient pour la sensation d'agentivité. Ces deux niveaux comportent le même principe de convergence entre état prédit et état réalisé. Le modèle de Jeannerod et collègues propose alors que les patients schizophrènes avec symptômes positifs auraient des déficits dans le deuxième niveau de reconnaissance de l'action. A l'inverse pour les modèles de Frith, Seal et collègues et Jones et Fernyhough, le dérèglement se situerait davantage au premier niveau concernant l'identification de l'action.

Une première critique de ce modèle est qu'il ne rend pas compte du symptôme hallucinatoire en tant que tel mais explique préférentiellement l'ensemble des symptômes de premier rang. Ce modèle se place dans un cadre d'explication de marqueur de trait (permanent) plutôt que de marqueur d'état (en cours). De ce fait les expériences réalisées ne portent pas sur des stimuli langagiers, ce qui limite leur validité pour l'explication des HAVs.

Une deuxième critique porte sur la définition de la sensation d'agentivité. Il n'est pas très clair si le sentiment d'agentivité est généré et vient atténuer l'activité du cortex pariétal ou si le sentiment d'agentivité est généré dans le cortex pariétal. Or cela est crucial puisque s'il y a un dérèglement pariétal chez les patients schizophrènes, cela peut être selon ces deux interprétations : soit parce qu'il n'y a pas de sentiment d'agentivité soit parce que ce sentiment est mal transmis et ne module ainsi pas l'activité dans le cortex pariétal.

Enfin comme pour les autres modèles, l'application d'un modèle d'actions motrices à la parole intérieure qui ne donne lieu à aucun état réalisé est controversée.

### **II.3.7 Synthèse**

L'examen d'un nombre considérable d'études expérimentales comportementales et neuro-fonctionnelles a permis de faire émerger cinq grandes théories des HAVs que l'on peut classer en deux catégories : les théories à origine perceptive avec une imagerie auditive trop intense et celles à origine productive avec un trouble de la parole intérieure.

La première théorie proposant une imagerie mentale auditive trop vive comme facteur déclencheur des hallucinations a été réfutée assez rapidement. Plusieurs études ont en effet montré que les HAVs n'étaient pas dues à des capacités perceptives accrues pour les événements internes ou à l'inverse à des capacités perceptives réduites pour les événements externes (pour revue, Ditman & Kuperberg, 2005). En revanche, les études en neuroimagerie ont révélé une hyper-activation du lobe temporal lors des HAVs ainsi que des ressources cérébrales communes pour les HAVs et la perception externe de parole. Une imagerie auditive augmentée pourrait favoriser la survenue des HAVs en privilégiant certaines perceptions par rapport à d'autres. Dans ce cadre, l'imagerie jouerait davantage un rôle attentionnel plutôt que d'être une cause directe de l'HAV. Par ailleurs, nous verrons plus loin qu'une imagerie auditive trop vive pourrait jouer un rôle dans les théories à origine productive.

Les quatre autres théories, appuyées par de nombreuses études plus récentes sont à origine productive et ont comme composante principale un dysfonctionnement de la parole intérieure.

La théorie de Hoffman (1986, 1999) stipule une hyper-activité de la mémoire verbale entraînant la survenue de séquences de parole non planifiées, donc reconnues comme étrangères et vécues comme des HAVs. Des anomalies dans l'hippocampe et dans le GTS gauche seraient à l'origine de ce trouble de la planification du discours. Bien que cette théorie associe les HAVs à un trouble de la perception de parole et par conséquent à une origine perceptive des HAVs, nous pouvons la classer parmi les théories à origine productive, puisque ce sont des productions mnésiques qui induiraient des HAVs.

La théorie de Bentall (1990) suggère un trouble de la mémoire de source. Les patients souffrant d'HAVs auraient des difficultés à faire la distinction entre parole externe et parole auto-

généralisée et dans le doute auraient tendance à attribuer à autrui leur propre parole. Une déconnexion fronto-temporale avec des activations anormales du GTS gauche et du CCA pourraient expliquer ce biais d'externalisation (Allen *et al.*, 2007).

La théorie de Frith (1992) avance un trouble dans le suivi de la production de parole intérieure pour expliquer la survenue des HAVs. Ce trouble viendrait d'une défaillance de la décharge corollaire. Les HAVs seraient des paroles auto-générées mais, la décharge corollaire étant déficiente, elles seraient non ou partiellement prédites et donc attribuées à un agent externe.

La théorie de Jeannerod et collègues présente les HAVs comme un déficit dans l'attribution de parole. Les patients schizophrènes arriveraient à identifier et exécuter l'action correctement mais ne parviendraient plus à savoir qui est l'auteur de la parole ce qui résulterait en un phénomène hallucinatoire.

Au niveau cérébral, les études d'activation et de tâches cognitives langagières ont mis en évidence l'implication du GTS, du CCA et du GFI dans le mécanisme hallucinatoire mais les résultats ne sont pas consensuels et les interprétations sont divergentes (pour revue, Allen *et al.*, 2008).

Actuellement l'hypothèse la plus consensuelle énonce que les HAVs seraient dues à un défaut dans le suivi de la parole intérieure (pensée verbale) menant à une mauvaise attribution de l'origine, de la source de cette parole et entraînant une assignation à un agent externe. La différence entre les modèles repose essentiellement dans l'explication de comment l'externalisation apparaîtrait. Les modèles de Hoffman, Bentall, Frith et Jeannerod interprètent cette externalisation comme venant d'un seul déficit, respectivement d'un trouble de la mémoire du travail, d'un trouble du suivi de source, d'un trouble du suivi de soi et d'un trouble de l'attribution de l'action. Ces modèles uni-déficitaires peuvent être de nouveau catégorisés en deux : ceux explicitant le déficit par un trouble du fonctionnement cognitif (Hoffman, Frith, Jeannerod) et ceux expliquant le déficit par un biais dans le contrôle des événements internes (Bentall).

Pour autant, comme il a été présenté au paragraphe 2.1 du présent chapitre, les HAVs sont caractérisées par un ensemble de paramètres (Stephane *et al.*, 2001). La diversité phénoménologique doit de ce fait être nécessairement incorporée dans tout modèle neurocognitif d'explication des HAVs. Les mécanismes cognitifs des HAVs pourraient en réalité être dépendants de la symptomatologie de celles-ci (Stephane *et al.*, 2003) avec des erreurs d'attribution et d'externalisation différentes selon le type de l'HAV. Certaines HAVs seraient alors plus liées à des mécanismes de mémoire de source et d'autres plus liées à un déficit de suivi de soi immédiat (David, 2004 ; Jones, 2010). Plus précisément, la dimension de contenu des HAVs, selon ses catégories (insultes, ordres, commentaires) pourrait par exemple être expliquée par ces deux mécanismes cités. Ainsi, les HAVs relatant des expériences passées traumatiques (Nayani, & David, 1996, nos expériences) sont cohérentes avec les théories basées sur la mémoire comme celle de Hoffman ou celle de Bentall alors que les HAVs commentant les actes de la personne sont plus en accord avec les théories s'appuyant sur des troubles propres de la parole intérieure comme celle de Frith (Jones, 2010). Par ailleurs, certaines études ont montré une interaction entre la valence émotionnelle du contenu des HAVs et le contrôle de la parole

(Morrison, & Haddock, 1997 ; Johns *et al.*, 1999, 2001). Les facteurs attentionnels tels que le moment de prédilection dans la journée, le degré de la sensation de contrôle et les stratégies de réduction employées sont également à prendre en compte dans l'élaboration d'un modèle.

Aussi, comme l'expose Larøi (2006) "hallucinations do not necessarily have to be attributed to an external object for them to be a hallucination"<sup>7</sup> (p.169). Cette distinction entre origine et source de la voix est explicitée dans l'article de Larøi et Woodward (2007) ; il y aurait ainsi deux étapes marquant la genèse d'une HAV : un processus d'aliénation des événements auto-générés intérieurs et un processus de mauvaise attribution de l'origine et de la localisation spécifique de ces événements.

Par ailleurs, on peut noter ici que les deux catégories de théorie peuvent être réconciliées par l'existence d'une hyper-activité temporelle. Dans une théorie purement « productive », il est difficile d'expliquer pourquoi la parole intérieure, lorsqu'elle est attribuée à autrui, présenterait un tel caractère de clarté mais si cette théorie inclut bien une non-inhibition des aires temporelles alors elle permet d'expliquer la vivacité des percepts. Le modèle d'origine perceptive suggérant une imagerie auditive trop vive permettrait directement d'expliquer, par une hyper-activation temporelle intrinsèque, pourquoi les HAVs ont ce caractère de clarté, proche de stimulations auditives réelles.

Au niveau théorique, les hypothèses reposant sur un seul déficit comme genèse de l'HAV sont donc restreintes car elles ne recouvrent pas l'ensemble de l'expérience hallucinatoire. Un modèle explicatif doit pouvoir rendre compte de la diversité phénoménologique des HAVs ; cette grande variabilité est-elle synonyme de mécanismes, de causes différentes ? Un seul modèle est-il pertinent ? Les revues récentes tendent à sous-catégoriser les HAVs selon leurs paramètres et à construire des modèles pour chaque 'type' d'HAV (Beck, & Rector, 2003 ; Larøi, & Woodward, 2007 ; Jones, 2010).

Au niveau méthodologique, il existe aussi des limites dans les études appuyant les hypothèses développées. D'une part, il existe une incohérence dans les critères d'échantillonnage utilisés. Certaines études établissent des groupes à partir d'un critère de diagnostic alors que d'autres utilisent un critère de symptômes. Ces critères comportent aussi d'autres différenciations non consensuelles : schizophrénie vs. psychose, symptômes positifs vs. HAVs. Ces différences dans les critères utilisés pour la catégorisation engendrent des questions telles que : les déficits observés sont-ils dus : à la schizophrénie en général ou au phénomène hallucinatoire en particulier ? ; à la symptomatologie positive et donc incluant d'autres symptômes tels que les délires ou spécifiquement à l'HAV ? La dimension état vs. trait est aussi variable, certaines études examinent des patients hallucinés sur le moment, d'autres des patients avec un passé hallucinatoire mais non hallucinés présentement. Ceci pose la question d'un déficit établi vs. transitoire.

De plus, les protocoles utilisés sont parfois restrictifs et absurdes. Par exemple dans plusieurs études de suivi de source, les expérimentateurs ne proposent aux sujets qu'une seule alternative de réponse (soi vs. autrui), ce qui exclut toutes les autres alternatives possibles (soi externe vs. soi interne vs. autrui externe vs. autrui interne). Ce choix limité peut biaiser

---

<sup>7</sup> « Les hallucinations n'ont pas nécessairement besoin d'être attribuées à un objet externe pour être vécues comme des hallucinations. »

l'expérience et mener à l'observation attendue d'un biais d'externalisation de soi vers autrui. Il existe donc une coupure entre les situations expérimentales et le phénomène clinique à expliquer (Beck & Rector, 2003).

Les modèles théoriques perceptifs et productifs disponibles ont permis d'étudier et de réduire le champ des possibles sur la question de ce qui fait qu'un patient schizophrène entend des voix alors que personne ne parle autour de lui. Le lien entre un déficit dans le mécanisme d'attribution de la parole intérieure et les HAVs est vraisemblable mais pas suffisant pour expliciter la vaste complexité de l'expérience hallucinatoire. De plus, des insuffisances méthodologiques empêchent l'établissement clair et consensuel d'une hypothèse. C'est pour cela qu'il est enrichissant de continuer la recherche dans ce domaine afin d'affiner les conclusions et élaborer des hypothèses sur les modèles disponibles.

## II.4 Problématique

Comme nous l'avons vu ci-dessus, deux catégories de modèles ont émergé pour expliquer le phénomène hallucinatoire observé dans la schizophrénie. Les modèles « perceptifs » prédisent une hyper-activation temporelle à l'origine des HAVs. Notons ici, qu'il pourrait aussi survenir une hyper-activation frontale, liée au traitement perceptif de ces HAVs. En effet, comme l'expliquent Hickok et Poeppel (2007), la perception de parole implique les régions frontales. Les modèles « productifs » prédisent, d'une part, une implication du système de production de la parole pendant les HAVs, avec éventuellement l'envoi de commandes motrices aux muscles de la parole. D'autre part, certains modèles productifs prédisent une hypo-activation frontale, illustratrice de la mauvaise génération de la copie d'efférence. D'autres prédisent une déconnexion fronto-temporale, représentée par une défaillance du modèle direct, soit dans la copie d'efférence, soit dans la décharge corollaire. Dans l'ensemble de ces cas, on devrait observer une hyper-activation temporelle, liée à la non-atténuation des traitements temporels à cause d'une défaillance du système prédictif (modèle direct et/ou copie d'efférence et/ou décharge corollaire).

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux prédictions des modèles productifs. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les modèles à origine perceptive ne permettent pas de rendre compte du phénomène hallucinatoire de façon satisfaisante.

Pour tester le versant moteur des modèles productifs, nous avons proposé d'essayer de vérifier la présence de commandes motrices émises lors des HAVs chez les patients schizophrènes. En 1948 et 1949, Gould a ainsi réalisé les premières études électromyographiques sur des patients schizophrènes subissant des HAVs (cf. § II.2.1). Il a montré une augmentation de l'activité musculaire des lèvres et du menton chez ces patients par rapport aux patients non hallucinés. Malgré le fait que les résultats de ses études soient incomplets et controversés, cette découverte a permis d'avancer l'hypothèse d'une auto-génération de parole intérieure et d'ouvrir la voie à toute une série d'études comportementales et neuro-fonctionnelles sur le rôle du réseau langagier dans l'expérience hallucinatoire. C'est ainsi que l'implication des régions cérébrales de production et de perception du langage a été mise en évidence lors des HAVs (McGuire, Shah, & Murray, 1993). Du côté physiologique, Bick et

Kinsbourne (1987) ont également observé que des stratégies consistant à mobiliser les muscles oro-faciaux pour une autre activité motrice comme chantonner ou ouvrir la bouche pouvaient réduire les HAVs. Le chapitre III présentera ce test du versant moteur des modèles productifs, en proposant l'utilisation d'un protocole d'enregistrement électromyographique oro-facial chez des sujets contrôles et chez des sujets schizophrènes hallucinés.

Pour tester le versant cérébral de ces modèles, et notamment la défaillance du système de prédiction, nous nous sommes proposés d'examiner les réseaux cérébraux associés à la production de parole intérieure chez les patients schizophrènes hallucinés. L'étude de l'attribution de la source chez des patients souffrant d'HAVs a montré que les patients hallucinés ont une tendance à se souvenir que le discours qu'ils ont prononcé a été généré par un agent externe : c'est le biais d'externalisation (Allen, Aleman *et al.*, 2007 ; Woodward, Menon, & Whitman, 2007). Ceci suggère la présence de confusions interne/externe dans les mécanismes cognitifs des HAVs. La génération de parole chez les patients schizophrènes hallucinés est-elle ainsi anormale par rapport aux sujets sains ? Les opérations cognitives (telles que la prise de décision et l'attention portée à l'action) associées à la génération de pensée verbale seraient-elles réduites par rapport aux sujets sains, d'une part, et/ou existerait-il d'autre part, un ajout de perceptions auditives vives et marquantes aux pensées verbales ? Quelles sont ainsi les différences dans les patrons d'activation cérébrale entre les patients schizophrènes non hallucinés et les patients schizophrènes hallucinés quand ces derniers n'hallucinent pas ? Pour cela, il est intéressant d'observer le cerveau des patients pendant qu'ils parlent intérieurement mais qu'ils n'hallucinent pas. Nous avons donc élaboré une tâche de génération de parole intérieure pour essayer de mieux comprendre les substrats cérébraux sous-jacents et avoir une meilleure idée de ce qui pourrait engendrer les HAVs. Ce deuxième test sera traité dans le chapitre IV de ce manuscrit et explicitera un protocole IRMf d'expérience de génération de pensée verbale et de perception auditive chez des sujets contrôles, des sujets schizophrènes hallucinés et chez des sujets schizophrènes non hallucinés.



## Chapitre III

# Conséquences physiologiques des HAVs : données sEMG

---

Récemment, les recherches sur les hallucinations auditives verbales se sont davantage tournées vers l'identification de substrats neuronaux. En fait, les recherches sur les conséquences physiologiques du phénomène hallucinatoire ont cessé essentiellement à cause de leurs résultats mitigés (cf. § II.2.1). Nous proposons ici de relancer l'hypothèse d'une activité musculaire des organes de la parole lors des hallucinations auditives verbales chez les patients schizophrènes. D'une part, les nouvelles méthodes non invasives d'enregistrement de l'activité musculaire sont plus appropriées à la condition médicale des patients, et d'autre part, les possibilités d'analyses qu'offrent les techniques actuelles de traitement du signal sont aujourd'hui plus fines, il devient ainsi prometteur de recueillir et d'examiner d'éventuelles traces orales lors d'HAVs.

Dans un premier temps, j'exposerai les mécanismes physiologiques de la production de parole ainsi que les muscles oro-faciaux engagés lors de cette production. J'explicitai ensuite la technique d'enregistrement utilisée pour étudier les conséquences physiologiques des HAVs. Dans un deuxième temps, je présenterai une expérience faite sur le recueil du temps de réaction suite à l'écoute de parole, une mesure indispensable pour l'étiquetage des HAVs. Puis je développerai l'expérience de recueil de traces musculaires oro-faciales chez des sujets sains et des patients schizophrènes hallucinés. Enfin je conclurai en faisant un lien entre les résultats et les modèles explicatifs des HAVs exposés dans le chapitre II.



## III.1 Les mécanismes de production de la parole

### III.1.1 L'appareil phonatoire

Parler peut être considéré comme une modification de la respiration. Lorsque la glotte est resserrée, la pression d'air à la sortie des poumons va produire une oscillation des cordes vocales et donc une onde sonore, cela correspond à la « phonation » (voir figure III.1). Cette « source » vocale est modifiée par le résonateur qu'est le conduit vocal dont la forme est modelée par les articulateurs de la parole (c'est « l'articulation » (voir figure III.1) (Johnson, 1997)). Ce résonateur est assimilable à un « filtre » agissant sur la source. C'est ainsi que sont produits les sons dits « voisés » ou « sonores », tels que les voyelles ou certaines consonnes comme /b/, /d/, /g/, /v/ notamment. Lorsque la glotte est plus ouverte, les cordes vocales n'entrent pas en vibration et une source turbulente est créée dans le conduit vocal par un rétrécissement ou une occlusion ; le son produit reste modulé spectralement par le conduit vocal. On obtient ainsi des sons « non voisés » ou « sourds », tels que /p/, /t/, /k/, /f/, etc.

L'articulation des sons de parole engage deux cavités orale et nasale, comprenant les organes impliqués dans la production de parole (voir figure III.1). Ces organes peuvent être classés en deux catégories :

- organes mobiles : cordes vocales, langue, mandibule, lèvres, velum (voile du palais), parois pharyngiennes ;
- organes immobiles : dents supérieures, palais dur, arête alvéolaire (au bout du palais, vers les dents).

Chaque mouvement articuloire modifie la forme et la taille des cavités (orale et nasale) du conduit vocal ce qui a des conséquences acoustiques. Ainsi, la taille et la forme des cavités va changer selon : l'ouverture/fermeture du larynx, la position de la langue, l'ouverture des lèvres, la position du voile du palais (relevé/abaissé), la position de la mandibule.

La figure III.1 décrit l'appareil phonatoire humain dans son ensemble. On observe, sur la gauche de la figure, les deux ensembles d'articulateurs impliqués dans les deux sous-fonctions primaires de la production de la parole, que sont la phonation et l'articulation avec leurs organes associés et sur la droite les différentes cavités par lesquelles l'onde acoustique, issu des poumons, passe.

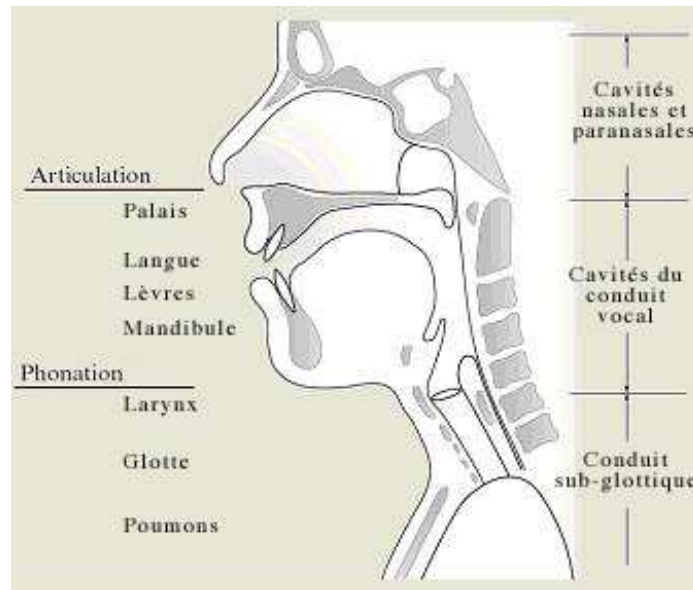


Figure III.1 : Appareil phonatoire humain (tiré de Honda, 2008).

Un exemple représentatif de production de parole est celui de la production des voyelles /a/, /i/, /u/. Ces voyelles sont les plus distinctes entre elles, du point de vue acoustique et du point de vue articuloire. En effet pour la production de la voyelle /i/, on observe une large cavité arrière (cavité du conduit vocal, voir figure III.1 et figure III.2) et une cavité avant (cavité orale) très étroite, la mandibule et la langue (à l'avant) se situent en haut et les lèvres sont étirées. En ce qui concerne la voyelle /a/, les deux cavités (avant et arrière) sont de taille égale, la mâchoire et la langue sont abaissées et les lèvres sont ouvertes mais ne sont pas étirées comme pour la voyelle /i/. Enfin pour la production de la voyelle /u/, la mandibule est élevée, la langue est positionnée en haut et à l'arrière de la bouche et les lèvres sont arrondies. Elles forment les coins extrêmes du « quadrilatère » vocalique (voir figure III.2). Ce quadrilatère vocalique articuloire a un correspondant acoustique audible, le triangle acoustique des voyelles. En effet, on peut représenter les voyelles par un triangle dans le plan des deux premiers formants<sup>8</sup>. L'axe horizontal qui va de droite à gauche, et correspond à un déplacement de l'arrière à l'avant de la langue représente F2 (de F2 élevé à F2 bas). L'axe vertical qui va de haut en bas et est associé à un mouvement fermé-ouvert (abaissement de la langue et/ou de la mandibule) correspond à l'axe F1. On voit ainsi que les 3 voyelles /i/, /a/ et /u/ sont aux extrémités du triangle acoustique, /i/ et /u/ ayant les valeurs de F1 les plus basses et /u/, /a/ et /i/ étant classés dans l'ordre croissant de F2. Par ailleurs, pour /i/, F1 et F2 sont éloignés, alors que pour /a/ et /u/, F1 et F2 sont plus rapprochés.

<sup>8</sup> Les formants sont les fréquences correspondant aux pics du spectre d'un son de parole. Il s'agit des fréquences de résonance du filtre.

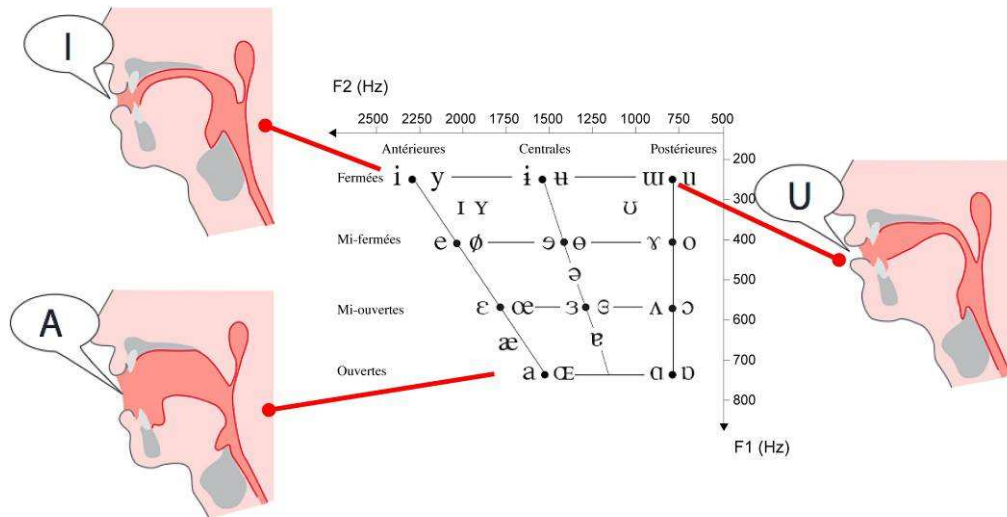


Figure III.2 : Triangle vocalique et configuration articulo-acoustique des voyelles orales moyennes pour un locuteur masculin.

La phonation c'est-à-dire une production de sons impliquant les cordes vocales peut se faire dans plusieurs modes, tels que la voix haute sonore, la voix craquée, la voix silencieuse, etc. (Sundberg, 1994 ; Tran, 2010). A l'intérieur de ces différents modes de phonation on peut retrouver des sous-types décrivant des nuances plus subtiles. La parole silencieuse, qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre de l'étude des hallucinations auditives verbales, comprend ainsi cinq sous-types (Tran, 2010) :

- la parole intérieure aussi appelée pensée verbale ou *covert speech* en anglais et caractérisée par une production silencieuse sans articulation ni phonation ;
- la parole subvocale peu visible caractérisée par une production avec une articulation à peine remarquable (hypo-articulation) et sans phonation ;
- la parole subvocale visible où l'articulation est similaire à celle en production en voix haute mais sans vibration des cordes vocales et sans expulsion d'air donc non audible<sup>9</sup> (ou très peu : les claquements de lèvres pourraient par exemple être entendus) ;
- le murmure non audible correspondant à une production orale articulée mais non audible par des personnes se situant à plus de 40 centimètres ;
- la parole chuchotée définie comme une parole seulement audible pour les personnes proches du locuteur. Celle-ci peut être enregistrée par microphone.

Dans le cadre de nos recherches sur la caractérisation du phénomène hallucinatoire, nous ne reconnaissons pas ce dernier sous-type de cette classification comme faisant partie de la voix silencieuse mais comme étant un mode de phonation à part entière. Les travaux qui ont essayé de caractériser le phénomène hallucinatoire semblent indiquer en effet que les patients schizophrènes qui hallucinent utilisent un (ou plusieurs) des quatre premiers modes définis ci-dessus (cf. chapitre II). Parmi les patients hallucinés, il semble que certains utilisent uniquement la parole intérieure, mais que d'autres emploient la parole subvocale hypo-articulée, voire le murmure, puisque des signaux acoustiques ont pu être enregistrés dans certaines études (cf. les

<sup>9</sup> Notons que le terme de subvocalisation est utilisé par certains auteurs pour évoquer la parole intérieure (sans articulation).

travaux de Gould, cités au chapitre II, § 2.1). Par contre, il ne semble pas que le chuchotement soit un mode de parole utilisé par les patients pendant leurs hallucinations.

### III.1.2 Les muscles oro-faciaux

Les muscles oro-faciaux sont ceux du visage et de la bouche. Comme le montre la figure III.3, ils sont centrés autour du muscle orbiculaire de la bouche qui assure la fermeture de la fente orale. Les autres muscles labiaux naissent à distance des lèvres mais se terminent sur le muscle orbiculaire de la bouche auquel ils s'opposent afin d'ouvrir la fente orale. Voici la liste des muscles oro-faciaux : le muscle orbiculaire de la bouche, le risorius, le releveur naso-labial, le grand zygomatique, le petit zygomatique, l'élévateur de la lèvre supérieure, l'élévateur de l'angle de la bouche, le déprimeur de la lèvre inférieure, le déprimeur de l'angle de la bouche, le buccinateur, le masséter, le platysma et le mentonnier (voir figure III.3). La production de la parole utilise aussi les muscles de la langue dont certains s'attachent sur l'os hyoïde, la mandibule ou sur la base du crâne (Bonfils, & Chevallier, 2001).

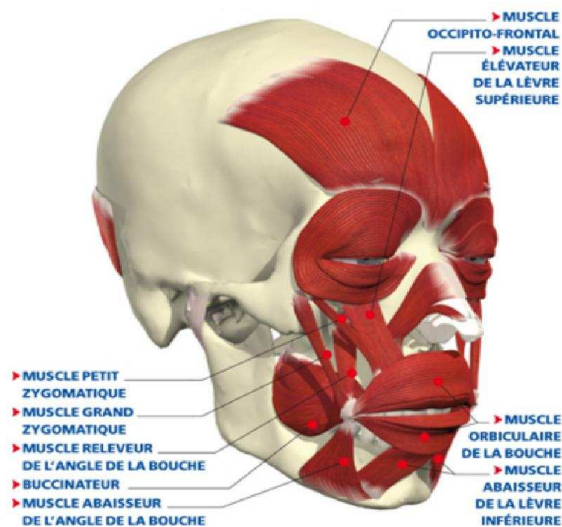


Figure III.3 : Les muscles oro-faciaux (www.lecorpshumain.fr).

Pour l'expérience de recueil de traces musculaires oro-faciales lors d'HAVs, nous nous sommes spécifiquement intéressés à cinq muscles oro-faciaux que je décris ci-dessous et qui sont représentés sur la figure III.4 :

- Le *muscle orbiculaire de la bouche* (*orbicularis oris*) se situe tout autour de la bouche, sa contraction entraîne une élévation de la lèvre inférieure et un abaissement de la lèvre supérieure. Il joue aussi un rôle dans la protrusion des lèvres et pour placer les lèvres contre les dents (rétraction des lèvres). Il est, par exemple, impliqué dans la production des voyelles /u/, /y/, /O/ ou des bilabiales comme /p/, /b/, et /m/ par exemple (Gentil, Boë, & Descout, 1980).

- Le *dépresseur de l'angle de la bouche* (*depressor anguli oris*) part du corps de la mandibule jusqu'à la commissure labiale, il aide à baisser la lèvre supérieure et joue notamment sur l'articulation des voyelles /i/ et /e/ en évitant que les lèvres ne se ferment complètement.

- Le *grand zygomatique* (*zygomaticus major*) part de l'os zygomatique qui se situe en dessous de l'œil jusqu'à la partie latérale de la lèvre supérieure ; il a pour fonction de monter les parties latérales de la lèvre supérieure et joue un rôle dans la production de la voyelle /i/. Le petit zygomatique se trouve juste à côté et possède les mêmes fonctions.

- Le *masséter* est un muscle masticateur qui joue sur la fermeture de la mâchoire en rapprochant les extrémités de la mandibule. Il se situe à l'arrière de la mandibule.

- Le *mentonnier* (*mentalis*) est un muscle qui connecte la lèvre inférieure au menton. Quand il se contracte, il remonte la peau du menton et entraîne une avancée de la lèvre inférieure. Avec l'orbiculaire de la bouche, il aide par exemple à la protrusion pour la production de voyelles comme /u/.

- Le *digastrique antérieur* (*anterior belly of digastric*) est un muscle se trouvant sous la mandibule. C'est un muscle abaisseur et rétracteur de la mandibule qui participe à la mastication. Il agit lors de la déglutition et il a été suggéré qu'il puisse entraîner la langue en avant et en haut pour la réalisation des alvéolaires et des voyelles antérieures élevées (Maier-Hein, 2005, cf. ce chapitre, § 2.1.2). Pourtant, les travaux sur le contrôle de la parole indiquent que ce muscle n'est probablement pas activé pour la production des phonèmes antérieurs (cf. par exemple Buchaillard, Perrier, & Payan, 2009). Les activations électromyographiques de surface recueillies sur le cou au niveau du digastrique par Maier-Hein et collègues reflètent donc peut-être plutôt l'activité du muscle mylo-hyoïdien.

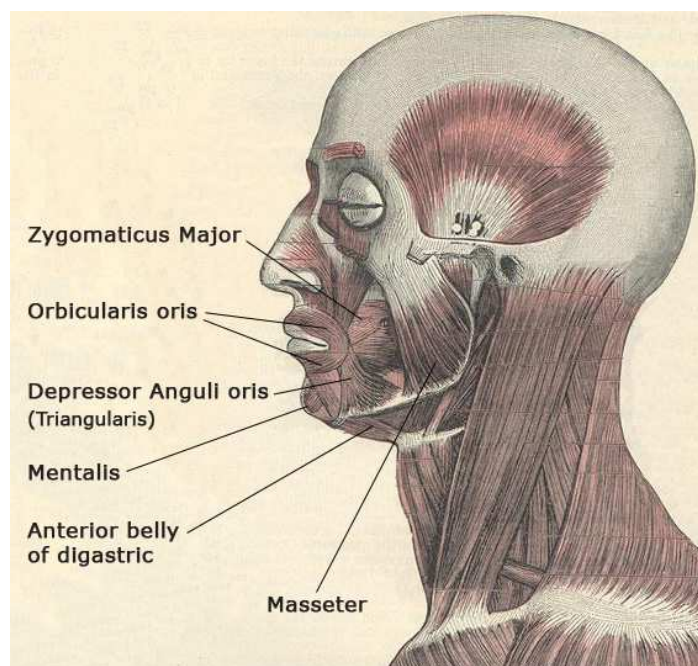


Figure III.4 : Les muscles oro-faciaux examinés dans l'étude sEMG.

En résumé, la production de la parole nécessite de nombreux organes pour engager une articulation et une phonation. Les muscles laryngés et oro-faciaux participent pleinement à la production de la parole qu'elle soit vocale sonore, murmurée ou subvocale (Shimizu & Inouye, 1986, Livesay, Liebke, Samaras, & Stanley, 1996). Il a été suggéré que certains de ces muscles pourraient également être recrutés lors des hallucinations auditives verbales (cf. § II.2.1) ainsi qu'en production de parole silencieuse (cf. ce chapitre, § 2.1.2). Notons toutefois, comme il sera expliqué plus tard, qu'on peut supposer que les activations enregistrées jusqu'à présent, lors d'hallucinations ou lors de la parole silencieuse, étaient le plus souvent associées à des mouvements articulatoires, même minimes. La question de savoir si ces muscles sont activés lors d'HAVs sans articulation ou lors de la parole intérieure reste donc ouverte.

## III.2 L'électromyographie de surface

L'électromyographie permet d'enregistrer l'activité électrique musculaire due à une activité motrice. Les études effectuées dans le domaine des HAVs (cf. § II.2.1) utilisaient pour la plupart une méthode d'électromyographie invasive (EMG). Il existe aujourd'hui une méthode non invasive (EMG de surface ou sEMG). Or il semble que cette technique ait des performances significatives dans la détection d'activité musculaire fine (Jorgensen, & Binsted, 2005).

Le rôle d'un muscle est de transformer une énergie chimique (neurotransmetteurs) en une énergie mécanique via une contraction musculaire. Brièvement, le potentiel d'action d'unité motrice (PAUM) électrique, émanant du cortex moteur, se propage via le tronc cérébral le long du nerf moteur vers les terminaisons des fibres nerveuses musculaires et va entraîner une libération d'ions calcium. Cette augmentation de concentration intracellulaire de calcium est responsable de la contraction musculaire car elle déclenche un raccourcissement et un épaississement des fibres musculaires ([http://fr.wikipedia.org/wiki/Contraction\\_musculaire](http://fr.wikipedia.org/wiki/Contraction_musculaire)). L'intensité du courant délivré par le PAUM est en relation avec l'intensité de la contraction. Le signal électromyogramme est la somme des PAUM aux environs des fibres musculaires (Atieh *et al.*, 2005). L'amplitude du signal sEMG varie dans un intervalle allant du microvolt ( $\mu\text{V}$ ) au millivolt (mV) et son spectre fréquentiel couvre un intervalle entre de 0 à 500Hz.

Il existe deux types d'enregistrement électromyographique : un enregistrement invasif lors duquel les électrodes sont placées à l'aide d'aiguilles directement dans le muscle et un enregistrement de surface non invasif où les électrodes sont placées sur la peau. Le premier est plus précis car il permet de recueillir le signal directement sur quelques fibres musculaires. Il est adapté dans la localisation et la mesure fine d'activation musculaire, principalement chez le sujet sain. Le deuxième type, celui que nous avons utilisé, est non invasif, et permet une détection plus générale d'activité d'un, ou plusieurs, muscles. Cette technique est de plus mieux appropriée pour des manipulations médicales comme le *biofeedback* (retour d'informations physiologiques) par exemple (cf. par exemple Crider, Glaros, Gevirtz, 2005)

L'EMG de surface est donc moins douloureuse et encombrante (les électrodes sont plus petites) mais la qualité des mesures est dépendante de plusieurs facteurs (Merletti, Rainoldi, & Farina, 2001). Un premier facteur est le bruit électromagnétique ambiant incluant celui de la pièce et celui de l'équipement EMG lui-même. Ces bruits peuvent néanmoins être réduits grâce à une bonne qualité du matériel et un filtrage de la fréquence 50Hz (fréquence du courant

secteur sur lequel est branché l'équipement). Un deuxième facteur est le bruit transducteur généré par la transduction ionique-électrique de la jonction peau-électrode. Un moyen de résorber cette deuxième source de bruit est l'utilisation d'électrodes bipolaires. Pour un même muscle deux électrodes sont placées à environ un centimètre d'écart pour recueillir le signal électrique. Ce placement bipolaire a un rôle d'amplificateur différentiel qui permet de supprimer dans le signal enregistré ce qui est commun aux deux électrodes comme le bruit transducteur et donc d'améliorer le rapport signal sur bruit et par conséquent le signal sEMG mesuré (voir figure III.5). Ceci est important car le but est de maximiser le rapport signal sur bruit : on va faire ressortir le signal du bruit. De plus, la qualité des électrodes, la distance entre l'électrode et le muscle et les propriétés de la peau peuvent avoir un grand rôle pour la qualité de l'acquisition des données. Par ailleurs, il y a les artefacts de mouvements quand le sujet bouge ou respire, que l'on peut enlever grâce à l'application d'un filtre passe-haut à 10 Hz qui supprime le bruit myoélectrique corporel (Clancy, Morin, & Merletti, 2002).

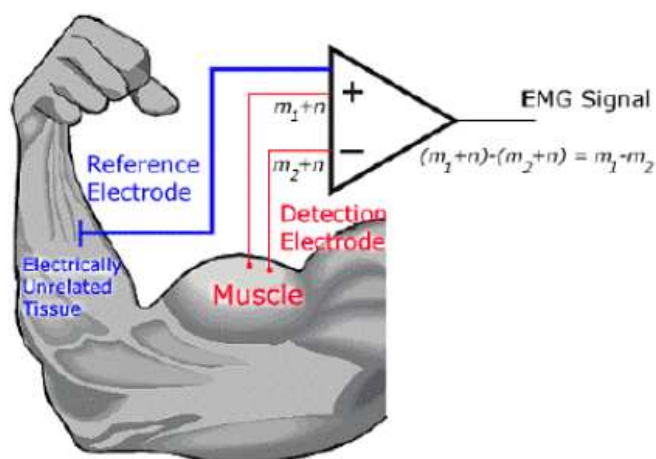


Figure III.5 : Schéma de la configuration de l'amplificateur différentiel. Le signal EMG est représenté par 'm' et le bruit par 'n' (DeLuca, 2002).

Un inconvénient de l'sEMG est le phénomène du *crosstalk* (DeLuca, 2002). L'activité musculaire enregistrée par une paire d'électrodes n'est pas toujours représentative de l'activité électrique d'un seul muscle sous-jacent. En effet, dans le cas de petits muscles ou de muscles qui se chevauchent, les électrodes peuvent également recueillir des signaux provenant de l'activation des muscles voisins ce qui altère la mesure de l'activité du muscle examiné. Ce phénomène peut être réduit grâce à une taille d'électrodes optimale pour les muscles étudiés.

### **III.2.1 Utilisation de l'EMG lors de la parole silencieuse, subvocale ou lors d'HAVs**

#### **III.2.1.1 Chez les patients schizophrènes**

Comme il a été vu au paragraphe 2.1 du chapitre II, les études EMG des HAVs sont peu nombreuses. Gould (1948, 1949) constata une activité myoélectrique non négligeable (> 5,5 mV) sur la lèvre inférieure et le menton chez 83% des patients subissant des HAVs. Gould (1948) a interprété ce résultat comme le fait que la tension musculaire des organes vocaux augmente chez les patients atteints de schizophrénie et expérimentant des hallucinations

auditives verbales. Notons toutefois que cette activité non négligeable était mesurée au repos, sans qu'on sache si les patients étaient effectivement en train d'halluciner au moment de l'enregistrement ou pas. De plus, il est important de mentionner que Gould observa également une activité musculaire non négligeable au repos chez 28% des sujets sains. Il n'est donc pas impossible que cette activité musculaire non négligeable corresponde en fait à un état de tension musculaire non nécessairement lié à de la production de parole intérieure. Inouye et Shimizu (1970) ont aussi suggéré cette explication. Selon eux, l'activité mesurée par Gould était celle du mentalis, un muscle qui a une activité de décharges toniques importantes chez les sujets sains à l'état de veille. Selon Tanaka *et al.* (1968) (cité par Inouye, & Shimizu, 1970), l'activité tonique des patients schizophrènes augmentent de façon indépendante de la présence d'HAVs.

Une autre explication de cette activité non négligeable (chez 83% des patients et chez 28% des sujets sains) est possible. En effet, dans l'article, il n'est pas précisé si les participants à l'expérience articulaient, même de façon non audible. Or, dans une autre publication, Gould (1949) a rapporté, de façon très intéressante, le cas d'une patiente schizophrène hallucinée dont il a pu observer une production de parole subvocale pendant les périodes hallucinatoires. Selon Gould, lors des HAVs, la patiente chuchotait faiblement et un mouvement du plancher de la bouche était observable. De plus, le contenu de l'enregistrement (amplifié) du chuchotement correspondait au contenu hallucinatoire décrit par la patiente. C'est à la suite de cette observation que Gould a mené les enregistrements EMG décrits ci-dessus. Ainsi, il se pourrait que l'activité musculaire observée par Gould (1948) corresponde, chez les patients, à des hallucinations produites avec subvocalisation et, chez les sujets sains, à une production de murmure inaudible, faiblement articulé. Rien ne permet dans l'article de Gould (1948) de s'assurer que ni les patients ni les sujets sains n'articulaient. Or il se trouve que l'HAV accompagnée de mouvements de la langue et des lèvres est bien une forme reconnue et fréquente d'hallucination auditive, nommée par Ségla « hallucination psychomotrice verbale » (cf. § I.1). De nombreux auteurs ont également observé des mouvements indistincts des lèvres chez les patients schizophrènes expérimentant des hallucinations auditives (Ey, 1967 ; Forrer, 1960 ; Inose, Utana, & Shimazaki, 1966, cités par Inouye & Shimizu, 1970). Green et Preston (1981) ont également observé (et amplifié) des vocalisations lors des HAVs chez un patient schizophrène.

Par la suite d'autres études ont tenté de répliquer cette mesure d'une activité musculaire lors des HAVs.

McGuigan (1966) étudia un patient schizophrène halluciné avec l'EMG de surface (langue et menton) en séparant phases hallucinatoires et phases de repos. Le patient indiquait les débuts des phases hallucinatoires en appuyant sur un bouton. McGuigan observa une augmentation significative de l'activité musculaire du menton (et de la langue, mais de façon non significative) 2 secondes avant que le patient ne signale une hallucination mais pas 6 secondes avant. Il remarqua aussi la production de murmure incompréhensible car presque inaudible durant l'état hallucinatoire, ce qui corrobore probablement notre analyse des résultats de Gould.

Inouye et Shimizu (1970) enregistrèrent l'activité EMG invasive de 4 muscles de la parole (cricothyroïdien, stenorhyoïdien, orbicularis oris, depressor anguli oris) sur 9 patients schizophrènes. Les patients devaient abaisser un levier quand ils étaient en état hallucinatoire. Les auteurs observèrent une augmentation de l'activité EMG (méthode invasive) de tous les



muscles concernant la parole (ils enregistrèrent aussi un muscle se situant sur le front) dans 47,6% des hallucinations répertoriées, le muscle orbiculaire étant celui le plus activé. Plus de la moitié des hallucinations n'a donc pas été accompagnée d'activité EMG des muscles de la parole. Par ailleurs, ils constatèrent une corrélation entre la durée des hallucinations auditives verbales et la durée de l'intensification du signal EMG par rapport au repos. De la même façon que McGuigan, ils remarquèrent une augmentation de l'activité musculaire antérieure au début de l'hallucination. Mais, alors qu'un microphone de contact était utilisé, les auteurs ne précisent pas si les hallucinations étaient accompagnées d'une subvocalisation.

Junginger et Rauscher (1987) répliquèrent l'étude de McGuigan sur 19 patients schizophrènes hallucinés et 22 patients psychiatriques non hallucinés. Ils ne trouvèrent pas de hausse de l'EMG (méthode invasive) 3 secondes avant que les patients hallucinés signalent une hallucination. Ils ne trouvèrent pas non plus d'activité subvocale acoustique, à la différence de Gould. Toutefois, ils notèrent que les patients schizophrènes hallucinés présentaient des amplitudes d'activité EMG du menton plus élevées que les patients non hallucinés. Malgré cette observation, ils conclurent en invalidant l'hypothèse d'une répercussion musculaire des HAVs.

Par ailleurs, il existe dans la littérature des études infirmant cette hypothèse (Green & Kinsbourne, 1990 ; Stephane *et al.*, 2001). Green et Kinsbourne (1990) posent de plus la question de la façon dont on pourrait établir la différence temporelle entre le début des hallucinations et la reconnaissance de celles-ci par le patient : comment savoir si l'activité subvocale est une cause ou une conséquence des hallucinations, si les patients reverbalisent, imitent ou répondent à leurs hallucinations par exemple ?

Un certain nombre d'études a ainsi mis en valeur une activité musculaire lors des HAVs. Ces résultats n'ont cependant pas été systématiquement répliqués et il est donc impossible de conclure avec certitude que les muscles de la parole sont activés pendant les HAVs. On notera cependant qu'un certain nombre de problèmes techniques et méthodologiques ont peut-être contribué à ce manque de consensus (nombre de sujets insuffisants, mode de signalisation des HAVs et technique d'analyse des données enregistrées notamment). De plus, la plupart des études qui concluent positivement sur l'existence d'activité musculaire associée aux hallucinations montrent aussi la présence d'une activité subvocale ou d'un murmure peu audible ou n'indiquent pas que cette activité musculaire n'était pas associée à une subvocalisation. Il semblerait donc que ces résultats positifs aient été obtenus pour un type particulier d'hallucination (comme les psychomotrices verbales de Ségla). Il apparaît donc crucial de reproduire ces enregistrements musculaires chez des patients schizophrènes présentant des hallucinations sans subvocalisation, pour apporter de nouveaux éléments et tenter de pallier l'absence de consensus.

### **III.2.1.2 Chez les sujets sains**

De la même façon, les études EMG de la parole intérieure chez les sujets sains sont relativement rares. La première mise en évidence d'activités électriques dans les muscles de la parole durant la parole intérieure a été publiée par Edmund Jacobson en 1931. Des électrodes EMG invasives ont été insérées, chez un sujet, dans la pointe de la langue et sous la muqueuse des joues et, chez 6 autres sujets, dans la lèvre inférieure. Différentes tâches de parole intérieure ont été examinées, incluant des processus d'imagination, de rappel mnésique et de

pensée abstraite. Ces tâches consistaient à imaginer compter, dire la date ou parler des vacances, par exemple ; ou bien à multiplier  $19 \times 19$  ou  $23 \times 22$  ou  $11 \times 99$  ; ou bien à se rappeler un proverbe, un poème ou l'hymne américain ; ou bien à penser à des notions abstraites comme l'infini ; ou encore à chercher le sens de mots comme « éternel », « incongru », etc. Des tâches contrôles ne nécessitant pas de parole intérieure, mais pouvant impliquer de l'imagerie motrice ou visuelle étaient également étudiées, comme « ne rien imaginer », « imaginer soulever un poids avec sa main droite », « imaginer la tour Eiffel ». Enfin, une tâche de relaxation, dans laquelle il était demandé aux sujets de se détendre et se relâcher le plus possible, était aussi étudiée. Parmi les 7 sujets enregistrés, 5 ont réussi la tâche de « relaxation progressive ». Les 2 autres n'étant pas assez détendus avaient des activités myoélectriques non nulles lors de cette tâche. Leurs données n'ont donc pas été analysées. Pour les 5 sujets restants, il s'est avéré que l'activité électrique des muscles étudiés (lèvres ou langue) était négligeable lors de la tâche de relaxation ainsi que lors des tâches contrôle (notamment d'imageries motrice et visuelle), et qu'elle était minimale mais non négligeable lors des tâches de parole intérieure. De plus, Jacobson note que les activités électriques enregistrées lors de la parole intérieure sont similaires, mais en plus faibles, à celles enregistrées lors d'une tâche de murmure.

Plus tard, les psychologues soviétiques, dans la lignée de Vygostky (1986), ont permis des avancées intéressantes sur les corrélats physiologiques de la parole intérieure. Ainsi, dans le but de démontrer la nature motrice et kinesthésique de la parole intérieure, qui serait selon lui accompagnée d'activation motrice faible, Sokolov (1972) a mené des enregistrements électromyographiques des lèvres et de la langue lors de tâches de parole intérieure et de lecture silencieuse. Il a ainsi montré des activations plus intenses lorsque le sujet doit accomplir des tâches nouvelles et complexes (comme la résolution de problème). Au contraire, il a observé une diminution des activités musculaires de parole lorsque les processus de pensée étaient stéréotypés, automatisés. De plus, pour les tâches mentales excessivement complexes, lorsque le sujet ne pouvait résoudre le problème, par exemple, l'activation motrice diminuait de façon abrupte. Ainsi Sokolov (1972) a montré que la parole intérieure est accompagnée d'activation des muscles de la parole lorsque la tâche est nouvelle ou relativement complexe.

Parallèlement, des enregistrements en EMG de surface ont été effectués par McGuigan *et al.* (1982). Ces auteurs ont montré que la lecture silencieuse de la lettre « P », qui implique de prononcer mentalement une bilabiale, active les muscles des lèvres, mais pas la lecture de « T » (dentale) ou la vision d'un stimulus non-linguistique. De la même manière, la langue est significativement activée lors de la lecture de « T » mais pas de « P ».

De façon similaire, Livesay *et al.* (1996) ont mesuré, chez 20 sujets, une activation EMG des lèvres (significativement plus élevée qu'au repos) lors d'une tâche de récitation en parole intérieure mais pas lors d'une tâche d'imagerie visuelle (cf. § 1.3). Selon les auteurs, ceci indique que l'activité observée est bien liée à la production de parole intérieure et non à une quelconque tâche mentale.

Plus récemment, ces observations d'activité EMG lors de la parole intérieure ont été exploitées dans le domaine de la reconnaissance automatique de parole, à voix haute puis à voix murmurée. L'objectif, dans ce domaine, est de permettre la reconnaissance de parole en milieu bruyé ou en condition de communication silencieuse. En effet, en condition bruyée, il est

difficile de « débruiter » la source vocale enregistrée par un microphone classique. De même, lorsque les conditions environnantes nécessitent que la communication (par téléphone ou avec un ordinateur) se fasse le plus silencieusement possible, le microphone peut ne pas être approprié. En captant directement la parole à la source, c'est-à-dire sur la peau du locuteur, on peut ainsi espérer récupérer un signal dans ces deux types de conditions (McFarland, & Smith, 1989 ; McClean, & Tasko, 2003 ; Jou, & Shultz, 2008).

Jou et Shultz (2008) ont utilisé l'sEMG pour la reconnaissance automatique de parole. Ils ont placé des électrodes de surface bipolaires sur six muscles de la phonation (l'élévateur de l'angle de la bouche, le grand zygomatique, le platysma, le ventre antérieur du digastrique, l'orbiculaire inférieur et la langue) d'un locuteur qui lisait 38 phrases phonétiquement équilibrées. Grâce à une méthode d'analyse basée sur les caractéristiques articulatoires, le réseau de reconnaissance automatique était capable de reconnaître 70% des mots énoncés. Cette étude confirme que l'activité musculaire oro-faciale, impliquée dans la production de parole à voix haute, peut être recueillie par l'sEMG. Elle offre donc des perspectives pour la reconnaissance de la parole en milieu bruité.

Concernant la parole « silencieuse », subvocalisée mais de façon à être inaudible pour l'environnement, il existe plusieurs études montrant l'efficacité de l'sEMG pour le recueil d'activité musculaire et la reconnaissance automatique (Jorgensen, *et al.*, 2003 ; Jorgensen, & Binsted, 2005 ; Maier-Hein, 2005). Maier-Hein et collègues (Maier-Hein, 2005 ; Maier-Hein *et al.*, 2005), ont ainsi proposé d'élaborer une nouvelle méthode de reconnaissance automatique vocale, en parole inaudible. C'est une des premières études sur l'enregistrement de la parole « silencieuse » chez les sujets sains. La parole silencieuse examinée par Maier-Hein et collègues est en fait de la parole inaudible, définie comme une parole articulée mais non audible à plus de 40 centimètres (définition non explicitement donnée par Maier-Hein et collègues, mais que l'on peut inférer à partir de la description des expériences). Maier-Hein et collègues (2005) ont posé des électrodes à différents endroits du visage correspondant, selon eux, à divers muscles de la parole :

- l'élévateur de l'angle de la bouche
- le grand zygomatique
- le platysma
- le dépresseur de l'angle de la bouche
- le ventre antérieur du digastrique
- « la langue »

Pour ces deux dernières positions musculaires, les électrodes étaient placées sous le menton. D'après nos observations sur leur localisation anatomique, elles captaient, selon nous, probablement les activités du mylo-hyoïdien, plutôt que celles du ventre antérieur du digastrique (cf. § III.1.2). Il était demandé aux sujets sains de prononcer silencieusement des mots isolés (*yes, no, accept, deny, wait*) et les dix chiffres (0→9). Les résultats ont montré que seuls quelques muscles oro-faciaux étaient significativement actifs. Il s'agissait du muscle « digastrique antérieur », de l'élévateur de l'angle de la bouche et du grand zygomatique. Par ailleurs, les résultats indiquent que les muscles activés étaient les mêmes qu'en parole « normale », l'activité en parole silencieuse étant simplement beaucoup plus faible. En effet, les positions d'électrodes menant aux meilleurs résultats de reconnaissance en parole audible s'avéraient être les mêmes en parole inaudible, ce qui suggère que les mêmes muscles sont activés dans les deux

conditions. De plus, Maier-Hein a remarqué que les performances s'amélioraient avec l'expérience, suggérant que le mode de parole silencieuse puisse s'apprendre et s'exercer.

D'autres équipes ont également tenté d'utiliser des signaux EMG oro-faciaux pour la reconnaissance de la parole articulée de façon non-audible avec des résultats très encourageants sur des lexiques de petites tailles (Jorgensen, Lee, & Agabon, 2003 ; Jorgensen & Binsted, 2005). Jorgensen et collègues ont ainsi obtenu des scores de reconnaissance très satisfaisants en utilisant des électrodes de surface positionnées sur le larynx et sous le menton, captant ainsi les activités sous-linguales.

Ces travaux sur la reconnaissance de la parole à l'aide de l'sEMG nous ont été très utiles pour le premier choix des muscles et le placement des électrodes. Nos propres essais nous ont ensuite permis de sélectionner les muscles, d'améliorer le placement des électrodes sur ces muscles et d'obtenir un meilleur signal EMG sortant.

L'sEMG a permis de mesurer des activations musculaires en parole *silencieuse* (avec articulation) chez le sujet sain ce qui confirme son intérêt pour notre étude et constitue une base de travail. Quelques résultats pionniers avec de l'EMG invasive indiquent de plus qu'une activité des muscles de la parole peut être recueillie, avec certaines précautions, aussi en parole *intérieure* (sans articulation, ni phonation, même minimales). Une étude sEMG des HAVs permettrait de tenter de revalider les premiers travaux de Gould (1948) et McGuigan (1966) qui ont suggéré la présence d'une activité des muscles oro-faciaux liée aux HAVs. Rappelons qu'il semble qu'aucune étude n'ait encore montré une activité EMG pendant des HAV sans subvocalisation et sans articulation. La question de savoir si l'HAV « intérieure » peut donner lieu à des activités EMG reste donc entière.

### III.3 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence une activité musculaire oro-faciale pendant l'occurrence d'HAVs chez des patients schizophrènes souffrant d'HAVs à l'aide de l'électromyographie de surface (sEMG). Un groupe de sujets contrôles a aussi été étudié. Dans ce cadre, trois conditions ont été examinées. Deux étaient communes aux deux groupes : il s'agissait d'une condition de lecture d'un corpus à voix haute et d'une condition de repos. La troisième différait selon les groupes : les sujets contrôles effectuaient une lecture d'un corpus en parole intérieure et les patients schizophrènes vivaient une phase hallucinatoire où ils signalaient les débuts et fins de chacune des HAVs subies. Cette étude visait à apporter des éléments de réponse à l'hypothèse d'une auto-génération d'HAVs résultant d'un dysfonctionnement du réseau cérébral sous-tendant la production de la parole intérieure.

## III.4 Matériel

### III.4.1 Enregistrement sEMG

Les enregistrements des activités musculaires par sEMG ont été réalisés grâce à :

- un système d'acquisition (électromyogramme) MP150 de Biopac (voir figure III.6) relié à un ordinateur grâce à un câble ethernet ;
- des paires d'électrodes en cupules, remplies de gel de conduction et de pastilles adhésives permettant de les coller sur la peau des sujets (voir figure III.12) ;
- une électrode de référence positionnée sur le poignet du bras non dominant (immobile pendant toute la durée de l'expérience).



Figure III.6 : Système d'acquisition Biopac MP150.

### III.4.2 Enregistrement audio et vidéo

Les productions audio des sujets ont été enregistrées (microphone sur un pied et amplificateur) afin de contrôler ce qui avait été produit mais aussi d'avoir des repères sur les instants de ces productions. Les sujets étaient de plus filmés (caméscope Canon MVX330i posé sur un trépied) pendant toute la durée de l'expérience afin de pouvoir effectuer un suivi détaillé du déroulement des tests mais aussi de pouvoir détecter la présence de mouvements faciaux parasites (mimiques, bâillements, déglutition, toux...) (voir figure II.7).

### III.4.3 Repérage temporel

Un bouton poussoir (bip) a été utilisé pour le repérage temporel notamment des HAVs. L'appui sur ce bouton génère un signal échelon qui correspond à un signal sonore audible. L'appui, le maintien puis le relâchement de ce bouton génèrent ainsi une impulsion rectangulaire permettant de détecter des débuts et fins de phase hallucinatoire ou de parole intérieure.

### III.4.4 Synchronisation des enregistrements

L'acquisition des mesures (sEMG, audio, bip) a été réalisée de façon synchronisée via le système d'acquisition BIOPAC MP150 qui permet d'enregistrer simultanément jusqu'à 16 canaux en entrée. Ce système est relié à un ordinateur portable sur lequel le logiciel Acqknowledge ([www.cerom.fr](http://www.cerom.fr)) permet de configurer et de piloter l'acquisition mais aussi de visualiser les données enregistrées.

De plus, la synchronisation du signal vidéo avec les autres signaux s'est faite de la façon suivante. Le signal de bip émis par l'appui du bouton poussoir était dédoublé via un adaptateur et envoyé à la fois au système BIOPAC et à l'entrée audio du caméscope. De même, le signal audio issu du microphone et entrant dans le système BIOPAC était également envoyé en entrée du caméscope. Un adaptateur en entrée du caméscope permettait de mixer le signal de bip avec le signal du micro. Ainsi, lors de la vérification des vidéos, on disposait des enregistrements de la voix du sujet et des séquences d'appui sur le bouton poussoir. La configuration matérielle du dispositif expérimental décrit ci-dessus est représentée dans la figure III.7.



Figure III.7 : Configuration matérielle de l'expérience.

Dans la suite, à chaque fois qu'un type d'enregistrement sera mentionné, il impliquera l'utilisation des dispositifs décrits ci-dessus. Par ailleurs, le système BIOPAC MP150 et l'ordinateur portable ne seront plus mentionnés puisque systématiquement requis pour tout enregistrement.

### **III.5 Mesure du temps de réaction à la suite de l'écoute d'un énoncé (expé TR).**

#### ***III.5.1 Contexte : Comment repérer le début d'une HAV ?***

Pour mesurer l'activité musculaire potentielle relative à une HAV, il est nécessaire de savoir quand cette HAV a lieu. La seule possibilité est alors de demander au patient de signaler quand il a une HAV. Il semble impossible de lui demander de le dire ouvertement puisque, dans ce cas, on mesurerait une forte activité musculaire parasite des muscles oro-faciaux. Un certain nombre d'études (cf. § III.2.2.1) ont ainsi utilisé une condition expérimentale dans laquelle les patients appuyaient sur un bouton quand ils entendaient une voix. C'est cette technique qui sera ici utilisée. On peut cependant se poser la question de l'exactitude temporelle du signalement de l'HAV par rapport à l'occurrence effective de celle-ci.

McGuigan (1966) a spécifiquement utilisé cette condition expérimentale et a observé une augmentation de l'activité musculaire du menton ainsi que de l'amplitude respiratoire 2 secondes avant l'appui sur le bouton par le patient mais pas 6 secondes avant, c'est-à-dire 2 secondes avant que le patient signale son hallucination à l'expérimentateur. L'auteur a ainsi suggéré que

ce délai serait dû au fait que l'expérience hallucinatoire naît de la production de parole silencieuse et que cette parole doit avoir commencé pour que le patient puisse rapporter entendre quelque chose. Pour recueillir de manière appropriée des traces musculaires oro-faciales lors d'HAVs, ne faudrait-il pas alors prendre en compte le temps de réaction suite à l'entente d'une voix ?

Afin de tenir compte du délai potentiel entre l'entente d'une voix et le signalement de cette expérience sensorielle, notre équipe a pensé qu'il était nécessaire d'estimer le temps de réaction moyen d'appui sur un bouton à l'entente d'une voix, chez tous types de participants, sujets sains et patients schizophrènes. Pour répondre à cette question, nous avons mis en place une expérience simple et rapide où les participants devaient appuyer sur un bouton dès qu'ils entendaient un énoncé audio. Outre la mesure du temps de réaction moyen d'appui sur un bouton à la suite de l'écoute d'un énoncé, nous avons aussi décidé d'explorer l'existence éventuelle de différences entre droitiers et gauchers à cet égard.

### **III.5.2 Participants**

Un groupe de 50 sujets sains (âge=35,64, écart-type (e.t.) =11,6) dont 30 femmes et 20 hommes ont participé à l'expérience. Le groupe était constitué de 26 droitiers et 24 gauchers. Parmi ces sujets, 11 ont également participé à l'expérience principale, qui visait à recueillir des traces d'activités musculaires oro-faciales (cf. ce chapitre, § 6.7). Les participants ont été recrutés via des annonces par courrier électronique sur des listes de diffusion universitaires. Ils ne recevaient aucune rémunération. Ils remplissaient, en début d'expérience, un questionnaire leur demandant notamment s'ils avaient ou avaient eu des problèmes auditifs.

Un groupe de cinq patients schizophrènes, tous droitiers, (âge=44,4 ; e.t. = 13,7) dont trois femmes et deux hommes ont également passé cette expérience. Ces patients ont également fait partie du protocole de recueil de traces musculaires oro-faciales. Les informations personnelles concernant ces patients (P7, P8, P10, P11, P13) sont décrites dans le tableau III.4.

### **III.5.3 Matériel**

Le bip a été utilisé pour mesurer les temps de réaction des participants. Les sons étaient diffusés via un ordinateur grâce à des enceintes. Le signal du bip ainsi que le signal audio diffusé étaient simultanément enregistrés grâce au système BIOPAC (fréquences d'échantillonnage respectives : 3125Hz et 25000Hz).

### **III.5.4 Protocole**

#### *Stimuli*

Un corpus de 12 énoncés se composant de 6 mots (chat, soleil, vélo, aubergine, maison, bonjour) et 6 phrases (« Pierre va chercher Jacques », « Manon monte les escaliers », « Le repas est prêt », « Maître corbeau sur un arbre perché », « Le ballon est rouge », « Jean met son pull ») a été élaboré. Ce corpus a été créé en tenant compte de la complexité linguistique des HAVs. En effet, certains patients schizophrènes hallucinés n'entendent que des mots alors que d'autres entendent des phrases plus longues (Stephane *et al.*, 2003). Il nous a donc semblé important de couvrir cette variabilité linguistique en incorporant à la fois des mots et des phrases. L'objectif de cette expérience étant de déterminer un temps de réaction pour l'appui sur

un bouton à la suite de l'entente d'une voix, nous ne nous sommes pas intéressés à la syntaxe des phrases et avons donc élaboré des phrases syntaxiquement simples. Les 12 énoncés ont été enregistrés dans une chambre sourde par deux locutrices de langue maternelle française. Ils ont ensuite été regroupés en deux séquences d'une durée d'une minute composées des 24 énoncés (12 par locutrice) dans deux ordres aléatoires différents avec des intervalles entre chaque énoncé variant de 2 à 4 secondes pour éviter le phénomène de prédictibilité de l'énoncé suivant.

Deux séquences audio d'une durée d'une minute chacune et regroupant les 12 énoncés ont ainsi été créés.

Soleil ; Pierre va chercher Jacques ; Le repas est prêt ; Bonjour ; Aubergine ; Manon monte les escaliers ; Chat ; Maître corbeau sur un arbre perché ; Maison ; Le ballon est rouge ; Vélo ; Jean met son pull.

Maître corbeau sur un arbre perché ; Vélo ; Manon monte les escaliers ; Soleil ; Aubergine ; Jean met son pull ; Le repas est prêt ; Chat ; Pierre va chercher Jacques ; Bonjour ; Le ballon est rouge ; Maison

Un bip audio avant le début de la séquence indiquait au participant que cette dernière allait commencer et permettait d'obtenir un temps de référence pour l'ensemble de l'enregistrement correspondant à la séquence (voir figure III.8).

#### *Déroulement*

L'expérience se déroulait dans une chambre sourde pour les sujets sains et dans les locaux du pôle de psychiatrie et de neurologie de l'hôpital de Grenoble pour les patients schizophrènes. Avant la passation de l'expérience, les participants remplissaient le test de latéralité d'Edinburgh (Oldfield, 1971) pour évaluer leur main dominante. Les participants tenaient le bip dans leur main dominante et devaient appuyer dessus dès qu'ils entendaient un énoncé et ce jusqu'à la fin de celui-ci (appui dès entente et relâchement à la fin). Ils ont ainsi tous écouté une des deux séquences audio (choisie aléatoirement). L'ensemble du protocole durait 10 minutes.

### **III.5.5 Analyse des données**

Les deux séquences étant connues à l'avance, les instants de début et de fin acoustique de chaque énoncé étaient donc connus par rapport à l'instant de référence (bip audio de début de séquence) : il s'agit de `tps_deb_énoncé` et de `tps_fin_énoncé` (voir figure III.8). Ces instants sont les mêmes pour tous les sujets pour une même séquence. Il restait ensuite à déterminer pour chaque participant les instants de détection de début et de fin des énoncés par rapport à cette même référence (bip audio de début de séquence). Pour cela, il fallait repérer les début et fin du signal correspondant à l'appui sur le bouton (`tps_deb_boutonAcq` et `tps_fin_boutonAcq` : voir figure III.8). Ceci a été réalisé automatiquement grâce à un script sous le logiciel Matlab. Ces instants ont ensuite été ramenés à la référence (bip audio de début de séquence) grâce à l'enregistrement simultané du signal de référence via le BIOPAC pour obtenir `tps_deb_bouton` et `tps_fin_bouton` pour chaque énoncé (voir figure III.8). Les mesures temporelles ainsi obtenues pour chaque participant et pour chaque séquence ont ensuite été comparées aux instants `tps_deb_énoncé` et `tps_fin_énoncé` pour chaque énoncé afin d'obtenir les temps de réaction : `TR_début` et `TR_fin`.



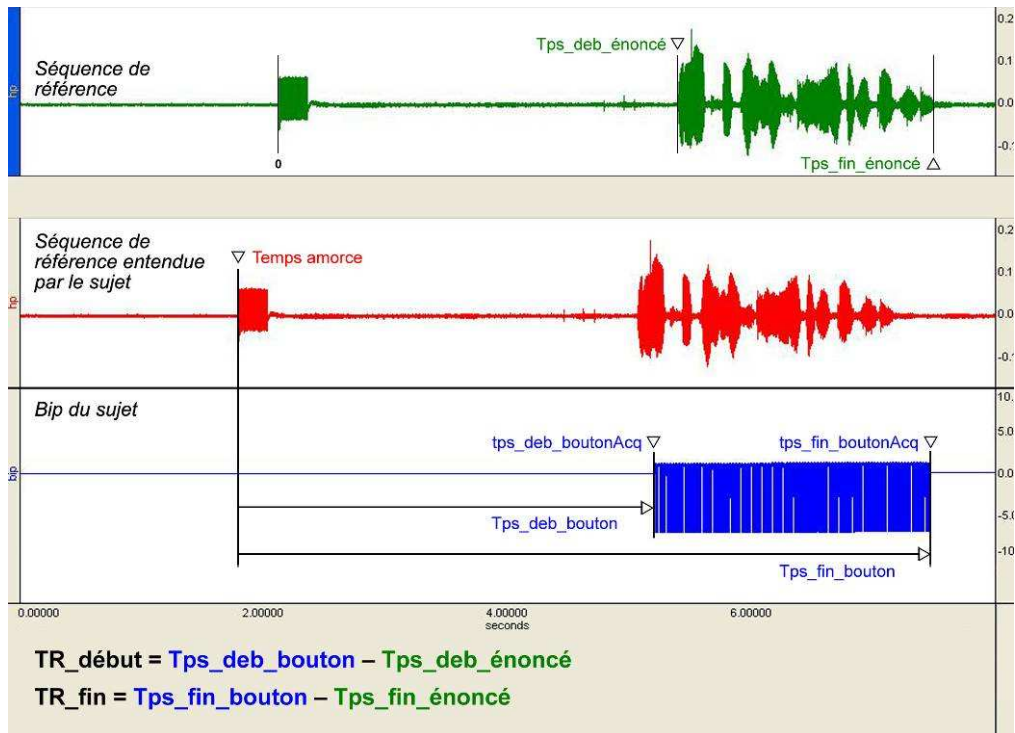


Figure III.8 : Illustration des temps mesurés et calculés pour la mesure du temps de réaction suite à l'écoute de parole.

Différents calculs de moyenne (globale, par mot, par phrase, par sujet, par main dominante) ainsi que des tests de Student indépendants bilatéraux ont ensuite été effectués avec le logiciel SPSS 16.0 (<http://www.spss.com/fr/>).

### III.5.6 Résultats

Sur les 50 sujets sains, 1 sujet gaucher n'était pas de langue maternelle française, 2 sujets (un droitier et un gaucher) présentaient des troubles auditifs et pour un sujet les fichiers enregistrés étaient endommagés. Les analyses ont donc été réalisées sur 46 sujets (âge=35,13, e.t.=11,7) dont 25 droitiers (âge=32,12, e.t.=11,0) et 21 gauchers (âge=39,32, e.t.=12,3).

Au sein du groupe des cinq patients schizophrènes, un patient a dû être exclu car il n'a pas correctement exécuté la tâche (appuis aléatoires sur le bip ne correspondant pas aux énoncés entendus). Le temps de réaction moyen suite à l'écoute de parole a été calculé sur quatre patients (âge=40,25 ; e.t.=11,7).

Globalement, pour les sujets sains, le temps de réaction moyen (TR\_deb\_moy) pour l'appui sur un bouton à l'écoute d'un son de parole est de 269,79ms (e.t.=63ms) : 277,75ms (e.t.=67ms) à l'écoute d'un mot isolé et 261,52ms (e.t.=68ms) à l'écoute d'une phrase (voir figure III.9). La différence entre TR\_deb\_moy pour un mot isolé (6 items) et pour une phrase (6 items) n'est pas significative ( $t(10)=1,55$ ,  $p=0,18$ ). Le temps moyen de détection de la fin d'un énoncé (TR\_fin\_moy ; relâchement de l'appui du bouton quand l'énoncé se termine) est de 333,36ms (e.t.=161ms) : 391,51ms (e.t.=177ms) pour les mots isolés et 275,27ms (e.t.=180ms) pour les phrases (voir figure III.9). On remarque donc qu'il y a plus de variabilité inter-individuelle sur le temps de réponse pour la fin de l'écoute d'un énoncé de parole que pour le début (voir écarts-type).

Concernant les différences entre les gauchers et les droitiers chez les sujets sains, le temps de réaction moyen pour les droitiers est de 269,77ms (e.t.=68ms) et celui des gauchers est de 272,85ms (e.t.=66ms). Cette différence n'est pas significative ( $t(44) = -0,155, p=0,88$ ). La latéralité manuelle n'a donc pas d'effet sur le temps de réaction à la suite de l'écoute d'un énoncé.

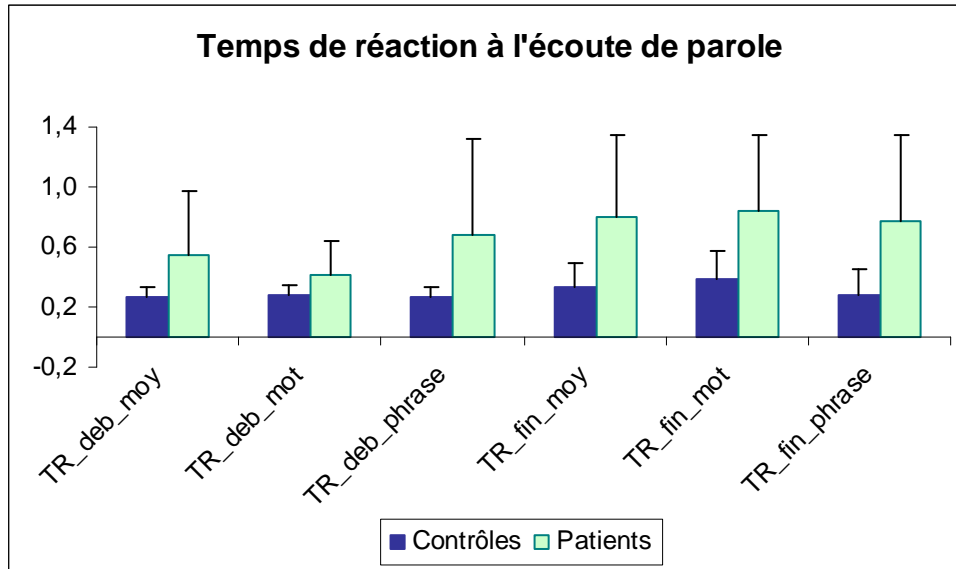


Figure III.9 : Temps de réaction pour le début et la fin d'écoute de parole.

Pour le groupe de patients schizophrènes, le temps de réaction de début est de 552,63ms (e.t.=425ms) : 419,98ms (e.t.=217ms) pour les mots isolés et 686,30ms (e.t.=632ms) pour les phrases. Le temps moyen de détection de la fin d'un énoncé est de 805,68ms (e.t.=545ms) : 840,49ms (e.t.=510ms) pour les mots isolés et 774,07ms (e.t.=577ms) pour les phrases (voir figure III.9). L'importance des écarts-type observés sur ces valeurs moyennes (voir figure III.9) reflètent le nombre réduit de l'échantillon et la grande variabilité inter-individuelle chez les patients pour les temps de réaction. Un des patients enregistrés a ainsi des temps de réaction autour de 1 seconde, ce qui augmente la valeur moyenne du temps de réaction.

Les temps de réaction de début sont significativement différents entre les groupes ( $t(48) = -4,42, p < 0,001$ ). Il en est de même pour les autres temps de réaction.

### III.5.7 Apport de l'expérience TR

Cette expérience montre que le délai moyen entre le début effectif d'un énoncé acoustique et la signalisation de la détection de cet énoncé par un sujet sain via l'appui sur un bouton est de 265ms. Le relâchement d'un bouton à la fin d'un énoncé se fait en moyenne 336 ms après sa fin acoustique effective avec davantage de variabilité inter-sujets (voir figure III.9). Dans le cadre des HAVs, et comme l'a observé McGuigan (1966), les patients doivent aussi avoir un temps de réaction à la suite de l'entente d'une voix et cela doit par conséquent être pris en compte dans la détection des HAVs. Le temps de détection du début est égal à 553ms chez les patients schizophrènes. Notons cependant que les 553ms mesurées ici sont bien inférieures aux 2s évoquées par McGuigan (1966). Ce temps de réaction a été pris en compte dans les mesures effectuées par la suite pour repérer les périodes hallucinatoires (cf. § III.6.8.2.2).

## III.6 Protocole de l'expérience de recherche de corrélats sEMG des HAVs

### III.6.1 Objectif de l'expérience

Comme expliqué ci-dessus (section 3), le but de l'étude était de recueillir des traces physiologiques d'une activité subvocale lors des hallucinations auditives verbales des patients schizophrènes en enregistrant l'activité motrice oro-faciale éventuelle grâce à l'électromyographie de surface (sEMG). Ces mesures peuvent ensuite être comparées dans plusieurs conditions : lors des HAVs, lors de la lecture de phrases en voix haute et en parole intérieure et lors de périodes de repos. L'étude permettrait ainsi de valider l'hypothèse selon laquelle les hallucinations seraient auto-générées et résulteraient d'un dysfonctionnement du réseau cérébral sous-tendant la production de la parole intérieure.

Il est important de rappeler que les rares études qui ont tenté de mettre en évidence une activité musculaire pendant les HAVs sont anciennes et les travaux publiés ne permettent pas d'affirmer que les patients enregistrés ne produisaient aucun mouvement articulaire pendant ces HAVs. Dans certaines études, non seulement un léger mouvement articulaire a été rapporté, mais parfois un son a même pu être enregistré. D'autres expériences n'ont pas été concluives. La mise en évidence d'activité EMG même minime, pendant les phases hallucinatoires sans articulation, reste donc à expérimenter. Notre étude était donc très exploratoire.

L'aspect exploratoire de cette expérience s'est alors traduit par une démarche essai/amélioration qui a consisté dans un premier temps à tester des protocoles successifs permettant d'ajuster des points précis. Avant la passation avec les patients, plusieurs essais sur sujets sains ont été effectués pour valider un protocole général (tâche, conditions expérimentales, choix des muscles enregistrés, positionnement des électrodes...). Après ces premiers essais pilotes, nous avons établi un premier protocole que nous avons commencé à utiliser chez les patients. Ce protocole a ensuite été optimisé notamment dans le but d'être mieux adapté à la condition des patients. C'est ainsi qu'il a progressivement été rendu plus simple, plus court et moins astreignant en terme de matériel notamment de capteurs disposés sur les patients. Afin de présenter les différentes solutions qui ne semblent finalement pas être adaptées à ce type d'étude, les évolutions relatives aux différents aspects du protocole (stimuli, muscles étudiés...) sont décrites ci-dessous dans les sections respectives.

### III.6.2 Matériel

Les activités électromyographiques ont été recueillies grâce à l'sEMG et ont été complétées par des enregistrements audio, vidéo et de suivi des appuis sur un bouton (cf. section 4).

Dans un premier temps, des essais ont aussi été conduits avec un capteur NAM (*Non Audible Murmur*). Le NAM ou *Non-Audible Murmur* correspond au murmure inaudible, i.e. à la production d'un chuchotement si faible qu'il n'est pas audible à plus de 40cm du sujet (Nakajima *et al.*, 2003). Le Nara Institute of Science and Technology (NAIST) au Japon a développé une technique non invasive permettant d'enregistrer les paramètres acoustiques de ce murmure

inaudible. Ils ont appelé l'appareil « NAM-sensor ». Il s'agit d'un capteur stéthoscopique fixé à la surface de la peau, sur le cou, sous l'oreille, qui enregistre les signaux acoustiques au travers des tissus de la peau. Les signaux sont ensuite envoyés vers un amplificateur. Malgré le caractère innovateur de cette technique, elle a dû être abandonnée car les signaux ne pouvaient être recueillis qu'en association avec un signal acoustique. On aurait pu espérer qu'un faible mouvement lingual même sans sortie acoustique aurait pu donner lieu à un signal capté via la conduction des tissus par le NAM mais des essais préliminaires ont invalidé cette hypothèse. Cet outil n'était par conséquent, adapté qu'aux patients avec des hallucinations auditives verbales motrices (où il y a subvocalité avérée et émission de signal acoustique). Or nous ne voulions justement pas inclure cette catégorie de patients schizophrènes.

Nous avons également initialement effectué des enregistrements par électroglottographie (EGG). L'électroglottographie est une technique non invasive de mesure de la surface d'accolement des cordes vocales au cours de la phonation qui utilise la variation de la résistance électrique à travers le larynx lors des phases d'accolement et de décollement des cordes vocales. Cette technique permet aussi de mesurer la position verticale du larynx. Or en parole subvocale, les cordes vocales n'entrent pas en vibration et donc la mesure du degré de contact des cordes vocales n'était pas appropriée à notre étude. Cependant, il a été montré par IRM anatomique (Coleman, Grabe, & Braun, 2002) qu'en parole chuchotée, la hauteur du larynx varie, tout comme en parole à voix haute, lorsque l'intonation varie. Ainsi, il semble selon cette étude, qu'une voyelle produite avec une intonation montante correspond à une hauteur du larynx plus élevée que la même voyelle produite avec une intonation plate ou descendante. C'est donc cette mesure de variation de la hauteur du larynx que nous espérions utiliser. Notons que cette mesure n'a jamais été utilisée pour de la parole chuchotée, mais que des essais informels que nous avons faits semblaient montrer que ce signal peut bien être recueilli, même dans ce mode de parole. La mesure s'effectue en appliquant deux électrodes sur le cou du sujet grâce à un collier velcro bien ajusté (voir figure III.10). Des premiers enregistrements sur des patients nous ont cependant montré qu'ils supportaient mal cet appareillage parce qu'ils avaient l'impression que le collier serrait trop. De plus, les signaux recueillis ne semblaient pas mettre en évidence des variations de hauteur de larynx pendant les HAVs. Nous avons donc décidé d'abandonner cette mesure.

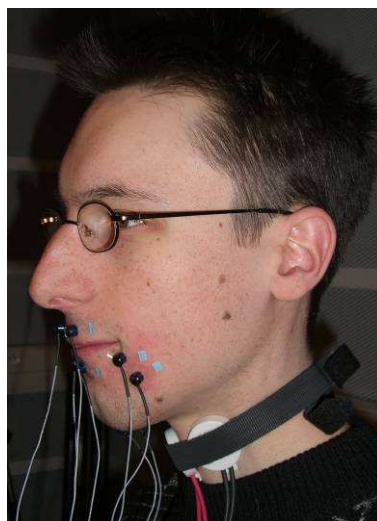


Figure III.10 : Electrodes oro-faciales et EGG portés par un sujet sain.

Finalement, les signaux enregistrés et synchronisés par le système d'acquisition Biopac (cf. § III.4.4) étaient donc les activités musculaires captées par les électrodes sEMG, le signal audio capté par un microphone amplifié, et le signal de bip émis par le bouton poussoir. Les signaux étaient enregistrés aux fréquences d'échantillonnage suivantes : muscles : 3125Hz, audio : 25000Hz, bip : 3125Hz (Note : fréquence d'échantillonnage pour P1 : muscles : 1562,5Hz, audio : 3125Hz, bip : 781,25Hz et pour S3 : muscles : 12500Hz, audio : 25000Hz, bip : 6250Hz).

### **III.6.3 Conditions expérimentales**

Trois conditions expérimentales ont été étudiées chez tous les participants. Deux d'entre elles étaient communes aux patients et aux contrôles :

- lecture d'un corpus (cf. paragraphe 6.4) en voix haute (**VH**)
- silence (**SIL**)

#### *Patients*

La troisième condition expérimentale était une condition hallucinatoire (**HAV**) pendant laquelle il était demandé aux patients de laisser libre cours à leurs hallucinations et de signaler les début et fin de chaque hallucination par un appui sur un bouton poussoir.

#### *Contrôles*

La troisième condition expérimentale était une condition de parole intérieure (**PI**). Les participants devaient lire les phrases du corpus, mentalement, sans articulation ni vocalisation. Nous avons de plus initialement inclus une condition de lecture du corpus en voix chuchotée. Le but était d'étudier une condition intermédiaire entre la voix haute et la parole intérieure. Il a cependant été impossible de garder cette condition du fait qu'il était difficile voire impossible, pour certains patients de chuchoter.

Note – Tous les participants (patients et contrôles) ont de plus été enregistrés pendant une phase de déglutition (**DEGLU**) pour connaître quels canaux étaient activés pendant les déglutitions et ainsi pour éliminer les éventuelles déglutitions non repérées par la vidéo et pendant une phase d'appui aléatoire du bouton poussoir (**BIPALEA**). Cette phase permettait aux participants de se familiariser avec le bouton poussoir.

### **III.6.4 Stimuli**

#### *Corpus initial*

Le corpus de lecture initial consistait en 20 phrases syntaxiquement simples, correspondant à des phrases typiques d'hallucinations auditives verbales (certaines tirées de témoignages de patients schizophrènes sur les forums sur la schizophrénie, <http://www.schizophrenia.com/index.php>), de longueur et constructions syntaxiques différentes, telles que : « C'est vraiment moche ici » ; « Je suis dans ta tête, je ne partirai pas. ». Le corpus complet est présenté en annexe V. Après avoir enregistré plusieurs patients, le corpus a subi des changements. L'idée d'utiliser des phrases représentatives du contenu d'une hallucination a été abandonnée car elle n'était pas justifiable scientifiquement (dans le sens où nous n'étudions pas les émotions liées aux hallucinations) et mettait les patients mal à l'aise. Il a été décidé d'utiliser un corpus d'énoncés plus standardisé et couvrant un plus large inventaire phonétique.

### Corpus définitif

En effet, le but étant d'obtenir en lecture à voix haute des activations typiques de la parole, il fallait construire un corpus représentant au mieux la diversité articulatoire (et donc acoustique) observée en parole. Le corpus consistait en 16 énoncés se composant de trois suites de consonne-voyelle-consonne (CVC), trois mots isolés et dix phrases phonétiquement équilibrées par rapport à la fréquence des phonèmes du français tirées du corpus du CNET (Combescur, 1981, liste n°16). La transcription phonétique est indiquée entre crochets.

1. Aba Ada Aga [aba ada aga]
2. Ibi Idi Igui [ibi idi igi]
3. Ubu Udu Ugu [yby ydy ygy]
4. Nul [nyl]
5. Vieux [viø]
6. Raté [rate]
7. Une société de musique va bientôt défiler. [yn sɔsjete də myzik va bjɛto defile]
8. Le juge veut prolonger l'interrogatoire. [lø ʒyʒ vø pɔʁlɔŋʒe l'ɛtɛʁɔɡatwaʁ]
9. Ici, ma mère a acheté des coupons de tissu. [isi, ma mɛʁ a aʃɛte de kupɔ̃ də tisy]
10. Pierre cogne par derrière comme un sourd. [pjɛʁ kɔŋ paʁ dɛʁjɛʁ kɔm ẽ suʁ]
11. La pluie ne fait pas le beau temps. [la plɥi nə fe pa lə bo tɑ̃]
12. Sans fleurs, la maison est triste. [sɑ̃ flœʁ, la mezɔ̃ ɛ tʁist]
13. Elle a vraiment toujours des doigts menus. [ɛl a vʁɛmɑ̃ tuʒuʁ də dwa mɔny]
14. Ce boucher n'a encore plus de lard à l'étalage. [sø buʃe na ɑ̃kɔʁ ply də laʁ a letalaʒ]
15. Confie-moi à quoi tu penses. [kɔ̃fi mwa a kwa ty pɑ̃s]
16. Ce dont nous discutons vous laisse rêveur. [sø dɔ̃ nu diskytɔ̃ vu lɛs vɛnøʁ]

Le tableau III.1 résume quels participants (patients et contrôles) ont passé l'expérience avec quel corpus.

Protocole	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Participants</b>								
Patients	P1-P2-P3	P4-P5-P6	P7-P8	P9-P10			P11	P13
Contrôles		S3			S4	S5	S6-S7	S8-S14
<b>Corpus : nombre énoncés</b>	20	26		22	16			
VCV	0	3		3	3			
Mots	0	3		3	3			
Phrases : CNET (O/N)	20 (N)	20 (N)		16 (O/N)	10 (O)			

Tableau III.1 : Tableau résumé des corpus utilisés dans l'expérience sEMG. O/N=Oui/Non pour l'inclusion des phrases du CNET dans le corpus.

### Présentation des stimuli

Le corpus était initialement présenté sur une feuille A4 posée sur un pupitre dont la position était ajustée à la vision du participant (pour les patients P1 à P10 et pour les sujets sains S3 à S5). Cette méthode a ensuite été remplacée par une présentation standardisée par

ordinateur avec le logiciel E-prime (<http://www.pstnet.com/eprime.cfm>) (pour les patients P11 et P13 et pour les sujets sains à partir de S6). Chaque stimulus (ex : aba, ada, aga) était présenté visuellement (écran d'un ordinateur portable placé en face du locuteur) pendant 5 secondes et une croix de fixation de 3s apparaissait entre deux stimuli. L'instruction donnée aux participants était de lire le stimulus dès qu'il apparaissait à l'écran et de fixer la croix de fixation pendant l'espace de temps séparant deux stimuli. Le logiciel E-prime a permis d'envoyer un signal vers le BIOPAC à chaque début de présentation d'un stimulus. Ce choix de présentation nous a ainsi permis d'avoir des références temporelles sur le début de chaque stimulus pour les analyses ultérieures.

### ***III.6.5 Dispositif et Déroulement de l'expérience***

#### *Dispositif expérimental*

Chaque participant était assis dans un fauteuil devant une table sur laquelle étaient disposés les appareils et l'ordinateur portable (ou le pupitre) de présentation des stimuli. Un microphone était placé devant le participant pour permettre d'enregistrer ses réponses orales. La caméra vidéo permettant de filmer le participant pendant toute la durée de l'expérience était placée en face de lui, derrière la table (voir figure III.7).

#### *Déroulement de l'expérience*

Pour les patients, l'expérience commençait par un questionnaire sur la symptomatologie des HAVs vécues par le patient. Ce questionnaire permettait l'exploration des différentes caractéristiques des HAVs du patient d'une part et, en retardant la pose des électrodes et en menant une discussion, d'établir une confiance entre le patient et l'équipe expérimentatrice d'autre part. Puis les cupules des capteurs sEMG, contenant un gel conducteur pour électrodes, étaient collées à la peau, à l'aide de disques adhésifs. L'électrode de référence était positionnée sur l'os du poignet de la main non dominante. Deux capteurs étaient placés sur chaque muscle à enregistrer. L'ordre des phases expérimentales était ensuite commun aux deux groupes : repos-DEGLU-repos-VH-repos- BIPALEA-expeTR-repos-HAV/PI-repos. Chaque phase commençait par une instruction écrite rappelant la tâche à effectuer, présentée sur l'écran grâce à E-Prime (ou avant, sur le pupitre). Pendant la phase de repos, il était demandé au participant de rester immobile pendant 10 secondes. Cette phase avait pour but de pouvoir ensuite extraire les essais de la condition SIL.

#### *Méthode de signalisation des HAVs*

Les patients ont signalé leurs hallucinations par un appui sur un bouton poussoir (bip). Dans la version initiale du protocole, il était demandé au sujet d'appuyer une première fois au début de l'HAV puis une seconde fois à la fin de l'HAV. Or il s'est révélé que cette méthode n'était pas optimale surtout quand les patients avaient des HAV très courtes. Il a donc ensuite été demandé aux sujets d'appuyer sur le bouton en début d'HAV puis de relâcher le bouton à la fin.

Le tableau III.2 résume quelle méthode a été employée pour quels participants.

Protocole	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Participants</b>								
Patients	P1-P2-P3	P4-P5-P6	P7-P8	P9-P10			P11	P13
<b>Repérage des HAV</b>								
2 bips courts	Oui							
1 bip long						Oui		

Tableau III.2 : Méthode de signalisation des HAVs dans l'expérience sEMG.

Après les enregistrements et la dépose des électrodes, les patients répondaient à un questionnaire sur les hallucinations vécues lors de la condition HAV. Ce questionnaire est inspiré de celui de Hoffman *et al.* (2003) et est fourni en annexe IV.2.

### III.6.6 Muscles étudiés

En plus des muscles oro-faciaux, nous avons essayé d'examiner les activités de quelques muscles extrinsèques du larynx (le cricothyroïdien, le thyrohyoïdien et le sternohyoïdien) lors d'essais pilotes. Ces essais n'ont pas été concluants, les signaux recueillis, même en parole à voix haute, étaient très faibles et il était difficile de repérer les muscles ; il a donc été décidé d'abandonner l'enregistrement des muscles laryngés, jugé trop complexe pour la condition des patients.

Nous avons décidé de ne pas mesurer l'activité des muscles de la langue car cela est trop invasif pour les participants.

Notons que l'activité du muscle fléchisseur de l'avant bras de la main dominante a systématiquement été enregistrée (muscle contrôle) afin de vérifier que les activations musculaires mesurées pour les muscles oro-faciaux étaient bien liées à la parole et non à une crispation généralisée des muscles.

#### *Protocole initial et adaptations*

Au départ, les muscles suivants ont été étudiés : l'orbiculaire supérieur de la bouche, l'orbiculaire inférieur de la bouche, le grand zygomatique, le mentalis et comme muscle contrôle le muscle fléchisseur de l'avant bras. Des mesures effectuées après l'enregistrement des premiers patients en voix haute ont montré qu'il était très difficile de mesurer l'activité du grand zygomatique en parole en sEMG (voir figure III.11). A propos du muscle mentalis, son activité était très variable selon les patients : une patiente avait une forte activité alors que deux patients avaient une faible activité, équivalente à celle mesurée pour le grand zygomatique. Ces deux muscles ont donc été abandonnés. Nous nous sommes alors intéressés aux activations du déprimeur de l'angle de la bouche et du masséter mais la même conclusion d'une faible activité et très variable selon les patients a dû être tirée après une série d'enregistrements (voir figure III.11). Enfin, en nous inspirant des travaux de Maier-Hein et collègues (cf. ce chapitre, § 2.1.2), nous avons souhaité enregistrer l'activité d'un muscle de la mandibule, le digastrique antérieur mais après plusieurs tentatives, il s'est avéré qu'il était trop difficile de positionner les électrodes pour mesurer cette activité.



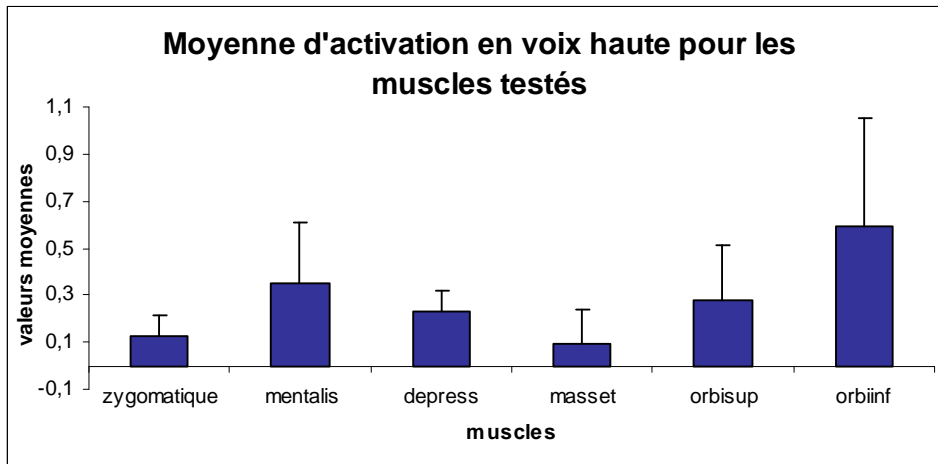


Figure III.11 : Moyennes d'activation des muscles en parole à voix haute chez 9 sujets schizophrènes. depress : dépresseur de l'angle de la bouche ; masset : masséter, orbisup : orbiculaire supérieur ; orbiinf : orbiculaire inférieur.

Notons de plus l'intérêt pour les patients de limiter le nombre de muscles enregistrés. Il faut en effet placer deux électrodes pour mesurer l'activité de chaque muscle et les patients sont parfois tendus et stressés à la vue du dispositif expérimental. C'est pourquoi le nombre de muscles enregistrés a ensuite été restreint au minimum. Notons enfin que les mesures préliminaires ont montré que les activités musculaires les plus fortes sont obtenues pour l'orbiculaire inférieur (voir figure III.11). C'est d'ailleurs, comme nous l'avons expliqué au paragraphe 2.1.1 de ce chapitre, aussi ce muscle qui montrait le plus d'activation chez les patients schizophrènes dans l'expérience de Inouye et Shimizu (1970).

#### *Protocole définitif*

Deux muscles de l'articulation (orbiculaire supérieur de la bouche, orbiculaire inférieur de la bouche) (voir figure III.12) et un muscle contrôle (fléchisseur de l'avant bras) ont été examinés.

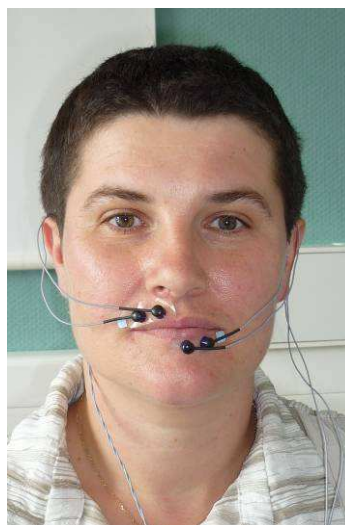


Figure III.12 : Placement des 2 paires d'électrodes pour le protocole final (protocole 8).

Note – Le tableau III.3 résume quels muscles ont été enregistrés chez chacun des participants (patients et contrôles).

Protocole	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Participants</b>								
Patients	P1-P2-P3	P4-P5-P6	P7-P8	P9-P10			P11	P13
Contrôles		S3			S4	S5	S6-S7	S8-S14
<b>Muscles</b>	5	6			6	5		3
Orbiculaire supérieur	Oui		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Orbiculaire inférieur	Oui		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui
Grand zygomatique	Oui		Oui		Non	Non	Non	Non
Dépresseur de l'angle de la bouche	Non		Oui		Oui	Oui	Oui	Non
Mentalis	Oui		Non		Non	Non	Non	Non
Masseter	Non		Oui		Oui	Non	Non	Non
Digastrique antérieur	Non		Non		Oui	Oui	Oui	Non
Fléchisseur de l'avant bras	Oui		Oui		Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau III.3 : Muscles étudiés dans l'expérience sEMG.

### III.6.7 Participants

#### III.6.7.1 Critères généraux et d'exclusion à l'expérience

Les sujets contrôles ne devaient présenter aucun trouble psychiatrique présent ou passé ou dans leur historique familial. Les sujets, sains comme schizophrènes, ayant eu un traumatisme crânien avec perte de conscience et/ou présentant des troubles du langage (aphasies, bégaiement, dyslexie, etc.) et/ou des troubles auditifs n'ont pas été inclus dans l'expérience. Les participants ont tous signé un consentement éclairé et un psychiatre effectuait un examen médical préalable à l'expérience sur les patients pour confirmer le diagnostic de schizophrénie avec présence du symptôme hallucinatoire. Aucun des participants n'a reçu de rémunération. La procédure expérimentale a été approuvée par les comités d'éthique de la recherche clinique de l'université et de l'hôpital (CPP-09 CHUG-17). L'expérience s'est tenue dans les locaux du service de psychiatrie de l'hôpital sud à Echirolles et dans ceux du pôle de psychiatrie et neurologie de l'hôpital de Grenoble.

#### III.6.7.2 Données des participants

13 patients schizophrènes présentant des HAVs (âge=39,23, e.t.=11,28) et 12 sujets contrôles (âge=35, e.t.=10,42) ont été étudiés. Deux patients ont été retirés des analyses car leur diagnostic de schizophrénie n'a pas été confirmé.

Le groupe des 11 patients schizophrènes analysés (âge=38,81, e.t.=10,97) se composait de 6 femmes (âge=40, e.t.=8) et 5 hommes (âge=37,4, e.t.=14,7). 9 patients étaient droitiers, 1 était gaucher et 1 était ambidextre (Oldfield, 1971). Tous étaient de langue maternelle française. Selon les critères de la CIM-10, 10 patients étaient diagnostiqués schizophrènes paranoïdes (F20.0) et un schizophrène indifférencié (F20.3). La durée moyenne de la maladie était de 13,4 ans (e.t.=7,75). Tous souffraient d'hallucinations auditives verbales sévères, diagnostic confirmé

par le psychiatre avec lequel nous travaillons. Toutefois leurs hallucinations étaient « intérieures » dans le sens où elles ne correspondaient pas à des articulations ou subvocalisations visibles. L'absence de subvocalisations lors des HAVs était un choix fait sciemment lors de l'élaboration des hypothèses et du protocole. Le tableau III.4 résume les informations des patients en incluant le traitement médicamenteux principal. La plupart des patients était aussi traitée avec des anticonvulsants et des antidépresseurs.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P10	P11	P13
<b>âge</b>	23	39	37	35	37	34	61	37	56	40	28
<b>genre</b>	M	F	F	M	F	F	M	F	F	M	M
<b>diagnostic (CIM-10)</b>	F20.0	F20.0	F20.0	F20.3	F20.0	F20.0	F20.0	F20.0	F20.0	F20.0	F20.0
<b>durée maladie</b>	3	15	6	5	17	10	24	ND	26	16	12
<b>pharmacothérapie</b>											
olanzapine (mg/j)							20				
aripiprazole (mg/j)		30			15	20		20	30		
risperidone (mg/j)			5	4		2			4		
risperidone LP (mg/15j)			50								
clozapine (mg/j)	500							50		700	50
zuclopenthixol (mg/15j)											400
halopéridol (mg/j)		15									
cyamemazine(mg/j)		250		75					12		

Tableau III.4 : Données des participants enregistrés pour l'expérience sEMG (ND=non disponible).

Le groupe des 12 sujets contrôles se composait de 8 femmes (âge=37,13, e.t.=12) et 4 hommes (âge=30,75, e.t.=4,99). Tous étaient droitiers sauf une femme gauchère et tous étaient de langue maternelle française. Les sujets contrôles ont été recrutés au sein du laboratoire GIPSA-lab et parmi le personnel médical et administratif du pôle de psychiatrie et neurologie de l'hôpital de Grenoble.

Les groupes étaient en moyenne appariés en âge ( $t(21)=0,89$ ,  $p=0,19$ ).

### III.6.8 Analyse des données

#### III.6.8.1 Pré traitement des données

Les signaux sEMG, audio et bouton poussoir et E-Prime ont tous été enregistrés de façon synchronisée via le boîtier Biopac et le logiciel d'acquisition Acqknowledge. La figure III.13 représente une acquisition de tous les signaux : sur la partie gauche, en production de parole à voix haute et sur la partie droite, en période hallucinatoire. Les données audio et vidéo ainsi que des notes prises durant les expériences ont confirmé que les patients ne subvocalisaient pas lors de la phase hallucinatoire. Il en était de même pour les sujets contrôles lors de la lecture en parole silencieuse. De plus, lors de l'observation des données sur Acqknowledge, les stimuli (HAV ou PI) où une activité musculaire oro-faciale était visible, étaient retirés des analyses ultérieures.

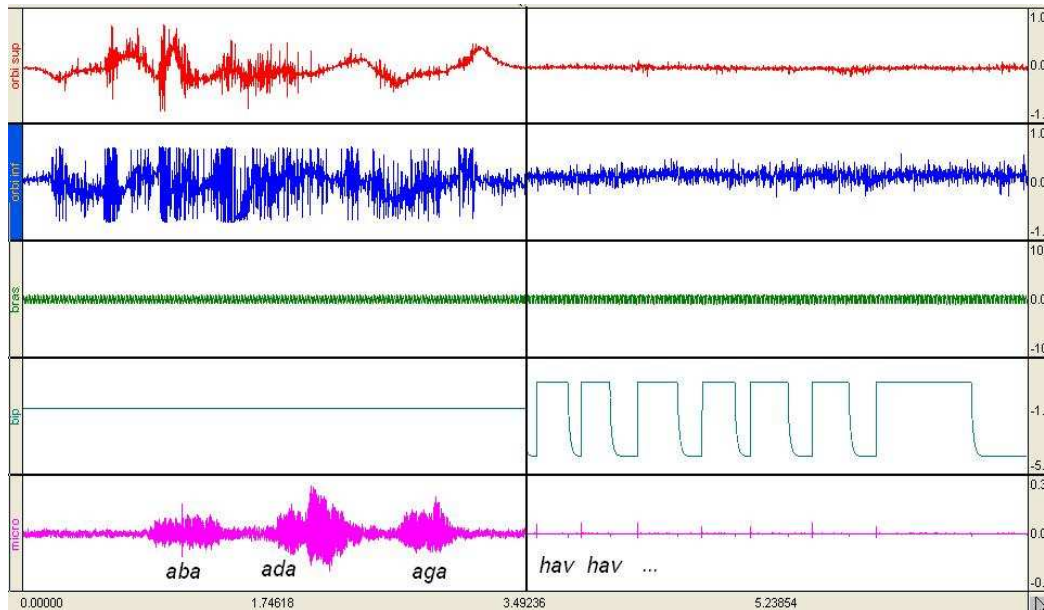


Figure III.13 : Illustration de l'acquisition des données sEMG, bip, et audio par le logiciel Acqknowledge. Les 3 premiers signaux correspondent aux capteurs sEMG placés sur l'orbiculaire supérieur, sur l'orbiculaire inférieur et sur le fléchisseur du bras. Le quatrième signal correspond au bip et le cinquième représente le canal audio.

### III.6.8.2 Méthodes d'analyse

Un filtrage peigne de la fréquence 50Hz et de ses harmoniques a été appliqué pour éliminer le bruit lié au fait que les appareils sont branchés sur le secteur. Un filtre passe-bande 10Hz-300Hz a aussi été appliqué pour focaliser le traitement sur la bande de fréquences de l'sEMG oro-faciale (DeLuca, 2002). Le signal filtré a ensuite été centré en soustrayant sa moyenne.

#### III.6.8.2.1 Validation et étiquetage des données audio

Les données audio correspondant à la condition expérimentale VH ont été validées à l'écoute afin d'exclure les essais pour lesquels les locuteurs avaient fait une erreur de prononciation (mot mal prononcé, hésitation...). Tous les énoncés ont ensuite été étiquetés à l'aide du logiciel Praat (<http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>) afin d'identifier leurs début et fin acoustiques.

#### III.6.8.2.2 Traitement des données sEMG

##### Fenêtre temporelle d'analyse

L'analyse des activations a été réalisée sur des fenêtres temporelles bien définies. Dans la condition VH, le début de cette fenêtre correspond au début soit acoustique soit du signal E-Prime de début de présentation du stimulus (quand il était disponible) et la fin à la fin acoustique de l'énoncé identifiée pour chaque participant et pour chaque énoncé à l'aide de l'étiquetage Praat (cf. ci-dessus). Pour la condition PI, il était évidemment impossible d'étiqueter le signal acoustique (inexistant). Le début de la fenêtre temporelle a donc été identifié par le signal E-Prime (ou par l'appui sur un bouton lors des premiers protocoles). La durée de la fenêtre a ensuite été choisie identique à l'occurrence du même énoncé en VH pour le même participant. Pour la condition HAV, nous avons choisi une fenêtre temporelle qui commence -500ms avant l'instant d'appui sur le bouton par le patient. Ceci permet de prendre en compte le temps moyen

d'appui sur un bouton à la suite de l'écoute d'un son de parole (cf. ExpeTR, section 5). A propos de la fin de la fenêtre temporelle, choisir la fin de l'HAV telle que signalée par le participant comme fin de fenêtre posait les problèmes éventuels qu'il est possible que les patients aient du mal à définir complètement la fin d'une HAV, d'une part, et que la présence de bruit ou de mouvement parasite soit plus forte sur de longues durées, d'autre part. De plus, chez certains patients, il semble que les HAVs étaient tellement fréquentes, qu'ils maintenaient le bouton appuyé longtemps, bien qu'il puisse y avoir des courtes pauses entre les hallucinations. Il nous a donc semblé préférable d'utiliser une fenêtre temporelle autour de l'appui indiquant le début de l'hallucination, pour assurer la détermination d'une période (hallucinatoire) vis-à-vis d'une autre (non hallucinatoire par exemple). Une fenêtre de [-500 ; 1500] ms autour du début du bip (pour les essais HAV) permettait alors de prendre un intervalle où nous sommes le plus sûrs qu'il y ait bien eu une HAV. Des patients ont toutefois vécu des HAVs plus courtes que 1,5 secondes. Dans ces cas-là, la fenêtre se terminait non pas à 1500ms mais à la fin signalée de l'HAV. Notons que cette méthode a pour conséquence que pour les patients subissant des HAVs très longues, seuls les débuts de leurs hallucinations étaient pris en compte. Une partie des données hallucinatoires n'a donc pas été utilisée. De plus, pour associer effectivement les HAVs à une production de parole intérieure, les HAVs où il y avait une activité musculaire visible, ont été enlevées des analyses.

### *Identification des essais pour la condition SIL*

#### *Contrôles*

Les essais de la condition SIL ont été sélectionnés dans les enregistrements de la phase expérimentale de repos (*REP*). Cette phase expérimentale correspondait en effet à une phase où il était demandé aux locuteurs de ne pas bouger et de ne pas parler. Des découpages de deux secondes ont été effectués pour que les durées de ces essais soient de l'ordre de la durée moyenne générale d'un énoncé (soit 2900ms chez tous les sujets sains enregistrés).

#### *Patients*

Il a été impossible d'appliquer la même technique pour les patients puisqu'ils rapportaient très souvent avoir eu des hallucinations pendant la phase expérimentale de repos. Afin que les essais de la condition SIL correspondent toujours à une période où le patient n'était pas en phase hallucinatoire, ils ont été créés manuellement à partir de portions des signaux enregistrés en phase HAV en dehors des moments où le patient appuyait sur le bouton (périodes où le patient n'a pas signalé d'HAV et n'a pas appuyé sur le bouton). Les durées de ces essais étaient de 2 secondes afin de correspondre à la durée de la fenêtre temporelle des HAV.

#### *Mesures*

Une fois chaque essai ainsi isolé temporellement, le maximum de la valeur absolue de chaque signal sEMG (un par muscle) a été calculé sur la fenêtre temporelle correspondant à chaque essai dans chaque condition et pour chaque participant. A l'intérieur de la fenêtre temporelle, le calcul était fait de manière glissante sur des fenêtres de 200ms par pas d'un échantillon temporel. Nous avons choisi la mesure du maximum d'activation car, lors des HAVs,

l'activation musculaire n'est pas diffuse et constante. La mesure de la moyenne aurait alors noyé les activations minimales dans l'ensemble de la période.

### *III.6.8.2.3 Post-traitements et analyses statistiques*

Pour finir, le calcul de maximum de la valeur absolue du signal a été transformé avec une transformation en logarithme népérien. Le signal récupéré est en effet fonction d'un coefficient multiplicatif lié à l'activité musculaire, d'une part et, à la réactivité de la peau, à sa conduction et à d'autres facteurs qui diffèrent pour chaque participant, d'autre part. La transformation en logarithme permet alors de s'affranchir de ces facteurs (que l'on peut supposer constants pour chaque participant) dans les tests statistiques en rendant le modèle additif et ainsi non sensible à cette constante. Elle permet aussi d'atténuer l'influence des données aberrantes (observations numériquement distantes de l'ensemble des données) en les rapprochant des données moyennes et de rendre la distribution normale.

Une ANOVA à mesures répétées a ensuite été appliquée sur les mesures d'activation pour chaque groupe et pour chaque muscle avec comme facteur intra-sujets la condition (3 niveaux : SIL, VH, HAV/PI). Une correction de Greenhouse-Geisser qui ajuste les degrés de liberté quand il y a violation de l'hypothèse de sphéricité, a été utilisée pour obtenir la significativité des résultats. Par souci de lisibilité, les degrés de liberté reportés sont non corrigés. Les tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel SPSS 16.0.

## **III.7 Résultats**

### ***III.7.1 Symptomatologie des HAVs***

Les patients ont répondu à deux questionnaires, un avant l'enregistrement électromyographique qui avait pour but d'apprécier différents aspects de leurs HAVs et un après l'enregistrement, qui se focalisait sur les HAVs subies pendant l'enregistrement musculaire. L'ensemble de la symptomatologie des HAVs vécues, en général et lors de l'expérience, par les 11 patients schizophrènes enregistrés est présentée en détail au chapitre V.

### ***III.7.2 Résultats d'activation***

Dans l'ensemble, que quel que soit le groupe ou le muscle oro-facial, il existait une variabilité inter-sujets importante d'une part, et que la lecture en voix haute produisait les plus fortes activations musculaires oro-faciales, d'autre part (voir figures III.14, 15, 17, 18). Six ANOVA (trois muscles et deux groupes) à un facteur intra-sujets (condition : 3 niveaux) à mesures répétées ont été appliquées. Par souci de simplification, j'utiliserai le terme de muscle au lieu de capteur placé à l'endroit du muscle.

#### ***III.7.2.1 Résultats pour les sujets contrôles***

Chez les 12 sujets contrôles enregistrés, l'orbiculaire inférieur était le muscle montrant les valeurs d'activation les plus importantes pour l'ensemble des conditions (observée par les valeurs moyennes). Les résultats sur ce muscle ont montré un effet principal de la condition ( $F(2,22)=260,37$  ;  $p<0,001$ ) (voir figure III.14). La condition *VH* révélait des valeurs d'activation plus élevées par rapport à la condition *PI* et *SIL*. La différence entre les conditions *PI* et *SIL* était

marginale et non significative ( $t(11)=1,93$  ;  $p=0,08$ ). La figure III.14 a cependant montré que, pour 9 sujets sur 12 (S4, S5, S6, S7, S8, S10, S11, S12, S13), la différence entre *PI* et *SIL* est supérieure à 0 et qu'ainsi une tendance vers une augmentation de l'activité de ce muscle en parole intérieure par rapport au repos est observée. Cette tendance a été confirmée par les résultats significatifs d'une ANOVA à mesures répétées à un facteur (condition : 2 niveaux : *PI* et *SIL*) effectuée sur ces neuf patients sur ce muscle ( $F(1,8)=9,51$ ,  $p=0,015$ ).

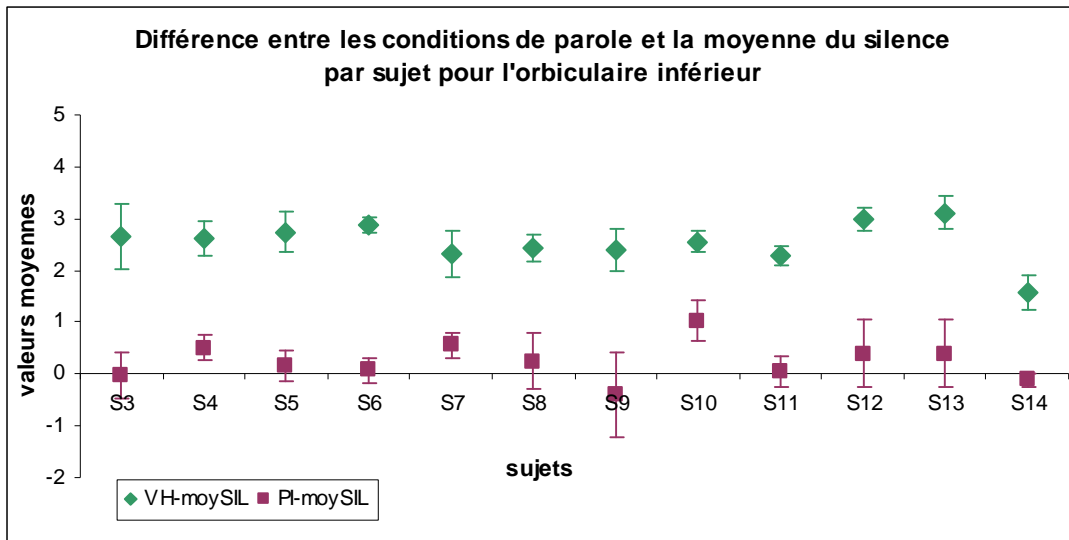


Figure III.14 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire inférieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les sujets contrôles. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.

L'ANOVA appliquée à l'orbiculaire supérieur a également montré un effet principal de la condition ( $F(2,22)=172,28$  ;  $p<0,001$ ) (voir figure III.15). Les valeurs d'activation musculaire étaient plus importantes en condition *VH* par rapport à celles *PI* et *SIL*. Le contraste entre les conditions *PI* et *SIL* n'a montré aucune différence significative pour ce muscle ( $t(11)=1,38$  ;  $p=0,19$ ). On a malgré tout constaté des valeurs de maximum d'activation supérieures en parole intérieure par rapport au silence chez les mêmes huit sujets contrôles (S4, S5, S7, S8, S10, S11, S12, S13), confirmée par une ANOVA à mesures répétées à un facteur (condition : 2 niveaux : *PI* et *SIL*) sur ces huit sujets ( $F(1,7)= 10,94$ ,  $p=0,013$ ).

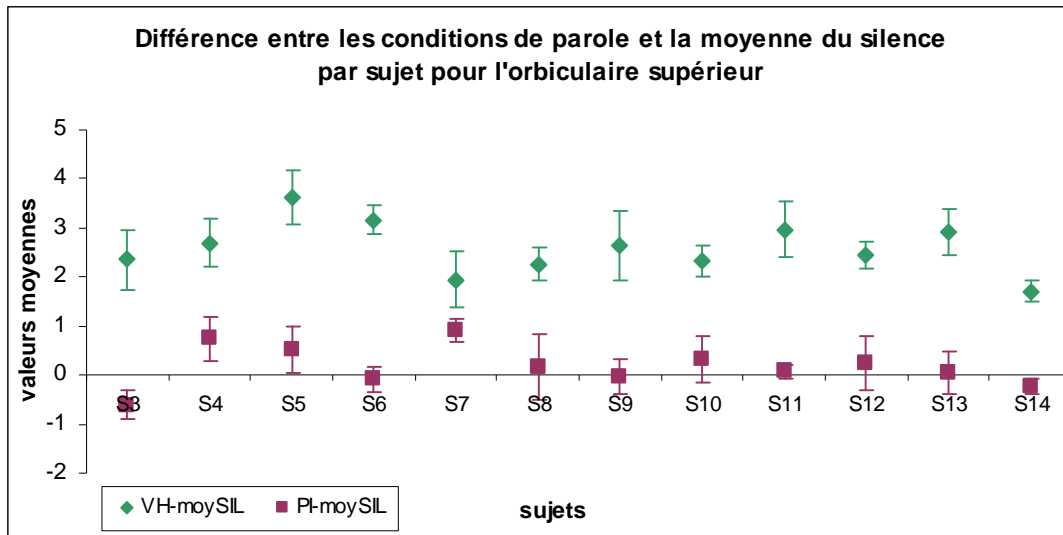


Figure III.15 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire supérieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les sujets contrôles. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.

A propos du muscle fléchisseur du bras, aucune différence entre les conditions n'a été observée ( $F(2,22)=1,13$  ;  $p=0,33$ ) (voir figure III.16). Ce résultat est en accord avec nos hypothèses qui prédisaient des augmentations d'activité musculaire pour les muscles orofaciaux uniquement.

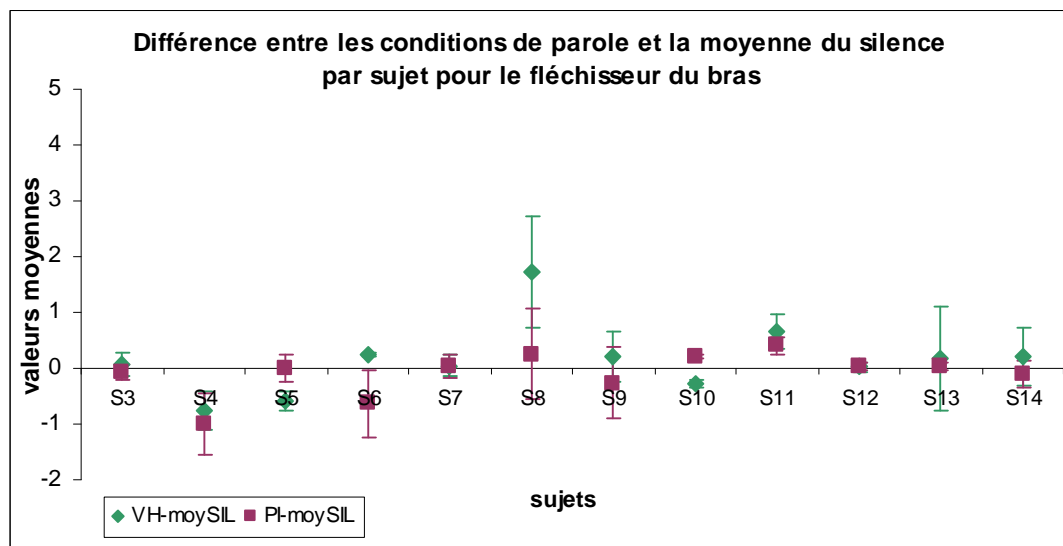


Figure III.16 : Moyenne des maximums d'activations du fléchisseur du bras pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les sujets contrôles. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.



### III.7.2.2 Résultats pour les patients schizophrènes

Chez les 11 patients schizophrènes enregistrés, l'orbiculaire inférieur était également le muscle pour lequel nous avons mesuré les plus fortes valeurs, pour l'ensemble des conditions. L'ANOVA à mesures répétées effectuée sur ce muscle a révélé un effet principal de la condition ( $F(2,20)=90,92$  ;  $p<0,001$ ). Les valeurs d'activation musculaire pour la condition *VH* étaient plus élevées par rapport à celles en condition *HAV* et *SIL*. Le contraste entre la condition *HAV* et la condition *SIL* était marginalement significatif ( $F(1,10)=3,36$  ;  $p=0,097$ ). Pour autant, comme on peut l'observer sur la figure III.17, 8 patients sur 11 (P1, P2, P3, P4, P7, P10, P11, P13) ont des valeurs maximales d'activation égales (P2, P10, P11) ou plus élevées en condition *HAV* qu'en condition *SIL* (illustrées par une différence entre les items de la condition *HAV* et la moyenne de ceux de *SIL* supérieure à 0) (voir figure III.17). Il existe donc une tendance d'augmentation d'activité musculaire de l'orbiculaire inférieur chez les patients schizophrènes en phase hallucinatoire. Une ANOVA à mesures répétées à un facteur (condition : deux niveaux : *HAV* et *SIL*) appliquée à ces huit patients a montré une différence significative entre la condition *HAV* et la condition *SIL* ( $F(1,7)=10,62$  ;  $p=0,01$ ).

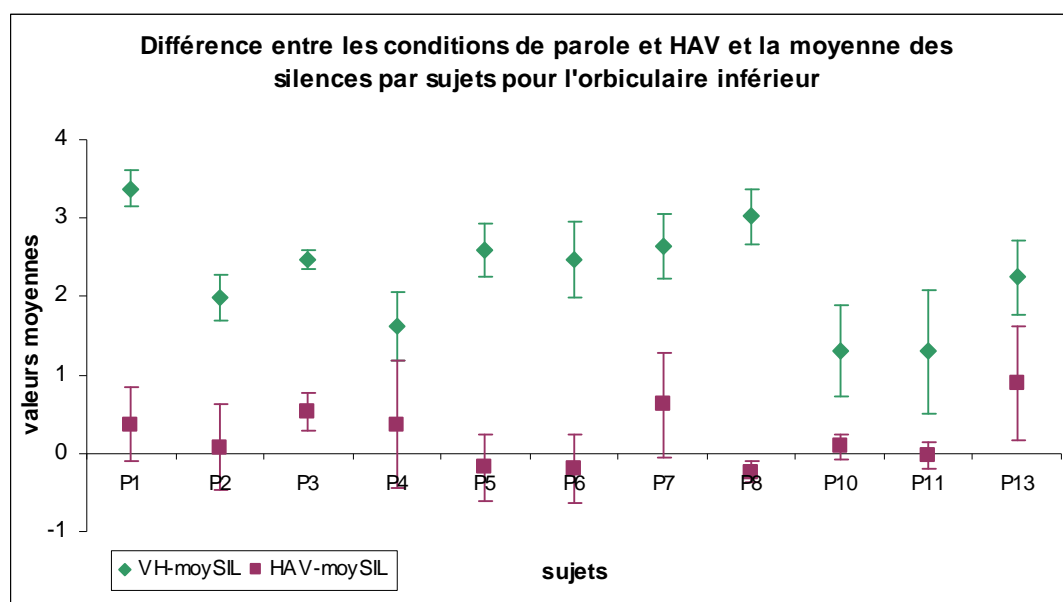


Figure III.17 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire inférieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les patients schizophrènes. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.

A propos du muscle orbiculaire supérieur, l'analyse a aussi révélé un effet principal de la condition ( $F(2,20)=49,25$  ;  $p<0,001$ ). Les valeurs d'activation musculaire en condition *VH* étaient supérieures par rapport à celles des deux autres conditions. De manière similaire à l'activation de l'orbiculaire inférieur, le contraste entre la condition *HAV* et la condition *SIL* n'était pas significatif ( $F(1,10)=1,96$  ;  $p=0,19$ ) malgré des valeurs d'activations plus élevées ou égales de ce muscle pour 8 patients sur 11 (P2, P3, P4, P6, P7, P10, P11, P13,) (voir figure III.18). L'ANOVA à mesures répétées à un facteur (condition : deux niveaux) appliquée à ces huit sujets a montré une différence significative entre les conditions *HAV* et *SIL* ( $F(1,7)=9,39$  ;  $p=0,02$ ). Ainsi comme pour l'orbiculaire inférieur, une tendance à l'augmentation d'activité de l'orbiculaire supérieur dans la condition *HAV* par rapport à celle de *SIL* est observée.

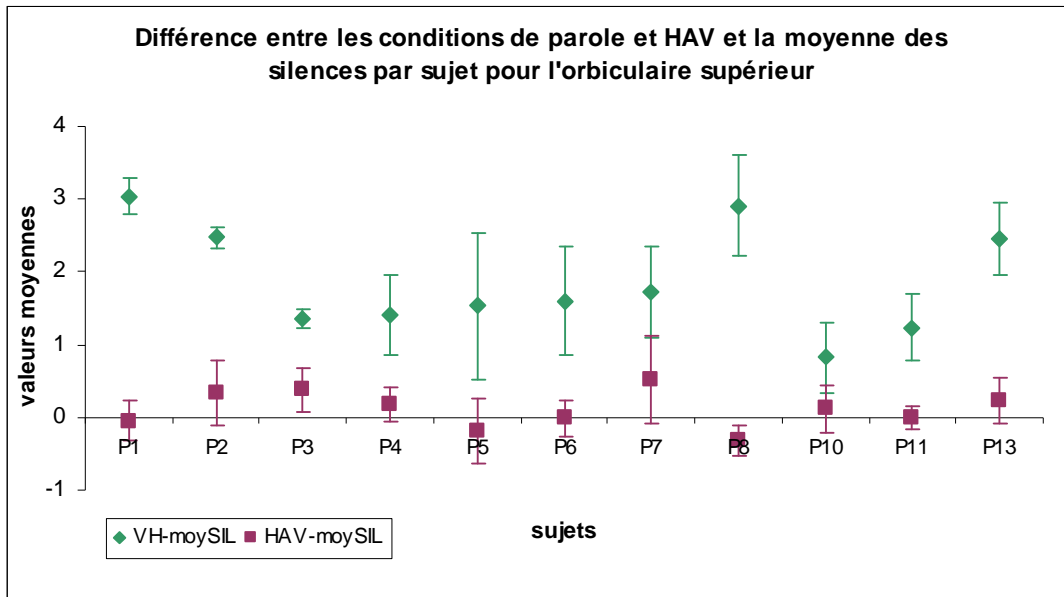


Figure III.18 : Moyenne des maximums d'activations de l'orbiculaire supérieur pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les patients schizophrènes. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.

Enfin, l'analyse effectuée sur le fléchisseur du bras n'a révélé aucun effet de la condition d'activation ( $F(2,20)=0,4$  ;  $p=0,66$ ) (voir figure III.19). Ceci est cohérent avec l'hypothèse d'une augmentation de l'activité musculaire en condition HAV pour les muscles oro-faciaux uniquement.

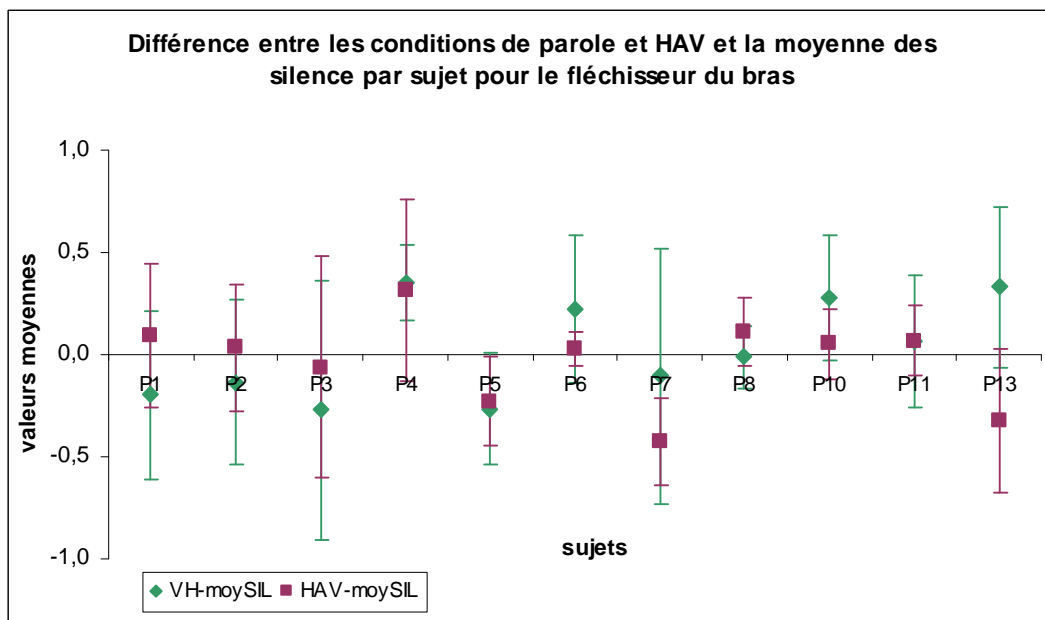


Figure III.19 : Moyenne des maximums d'activations du fléchisseur du bras pour les conditions de parole à voix haute et de parole intérieure relativement à la moyenne de la condition silence pour les patients schizophrènes. La valeur 0 représente la condition silence pour chaque participant. Les valeurs positives indiquent que l'activité est supérieure à celle du repos.

Pour résumer, les résultats de cette expérience ont montré que la parole à voix haute comparée au silence et à la parole intérieure ou aux hallucinations produisait les plus fortes activations des muscles orbiculaires de la bouche. Plus précisément, l'orbiculaire inférieur était le muscle montrant le pic d'activation le plus élevé quelle que soit la condition (voix haute, parole intérieure/hallucinations, silence) et quel que soit le groupe (sujets contrôles ou patients schizophrènes). Cette activation dominante pourrait s'expliquer par l'anatomie du muscle : la mesure EMG de surface inclurait l'activation des fibres musculaires d'autres muscles, enchevêtrés avec celles de l'orbiculaire inférieur, telles que celles du le dépresseur de l'angle de la bouche (Blair, & Smith, 1986). De part sa proximité avec les autres muscles oro-faciaux, l'activation de ce muscle serait une bonne mesure de production de la parole. De plus, des tendances vers une différence de maximum d'activation entre les conditions *PI/HAV* et *SIL* pour ce muscle ont été mises en évidence.

Chez 75% des sujets sains, on a observé que l'activité de certains muscles oro-faciaux était plus importante en parole intérieure qu'au repos ce qui suggère l'implication probable de ces muscles dans la production de parole intérieure. Chez les patients schizophrènes souffrant d'HAVs, 54,55% des patients enregistrés avaient des valeurs supérieures en *HAV* par rapport au silence et 18,2% avaient des valeurs équivalentes entre les deux conditions pour l'orbiculaire inférieur.

Des tendances à l'activité résiduelle en *PI* chez les sujets contrôles et en *HAV* chez les patients schizophrènes ont également pu être mises en évidence pour le muscle orbiculaire supérieur. Chez 66,67% des sujets contrôles, des valeurs supérieures en *PI* par rapport au repos ont été observées. Chez les patients schizophrènes, 45,5% des patients avaient des valeurs supérieures de ce muscle en *HAV* par rapport au silence et pour 27,3% des patients elles étaient équivalentes.

Le muscle fléchisseur du bras était un muscle permettant de contrôler que les activités musculaires oro-faciales étaient bien liées à la production de parole. Les résultats sur ce muscle ont confirmé cette hypothèse en montrant une absence de différence, même non-significative de maximum d'activation entre les conditions.

La variabilité inter-sujet mise en avant par ces résultats pourrait s'expliquer par la difficulté de mesure à l'électrode, différence intrinsèquement liée aux différences morphologiques. L'épaisseur de la peau, la masse graisseuse, la présence de poils sont ainsi quelques facteurs morphologiques incontrôlables qui jouent sur la conductivité du signal. De plus, le placement des électrodes, la température et l'humidité ambiantes sont aussi des facteurs de variabilité dans le recueil d'une activité musculaire oro-faciale à la surface de la peau par électrodes de surface.

### III.8 Discussion

Les résultats chez les sujets sains ont montré qu'il existait des tendances quant à une différence de pic d'activation du muscle orbiculaire inférieur entre la lecture en parole silencieuse et le repos : les valeurs de maximum étaient plus élevées en parole silencieuse qu'en repos pour 75% des sujets sains, sans pour autant que cette différence soit significative. Ces résultats peuvent être liés au fait que ce muscle est impliqué dans la production de parole (cf. § III.1.2). Par ailleurs, ils vont dans le sens de quelques rares travaux de la littérature montrant une

augmentation significative de l'activité musculaire des lèvres durant la parole intérieure (cf. § III.2.1.2 ; McGuigan, & Dollins, 1989 ; Livesay, Leibke, Samaras, & Stanley, 1996). De plus, la non-activité du muscle fléchisseur du bras a confirmé que l'activité recueillie était bien propre à la parole et non à une contraction globale des muscles. Ces observations seraient ainsi en faveur de l'hypothèse de continuité entre action imaginée et action effectuée (cf. Jeannerod, 1994 ; Decety, & Jeannerod, 1996), hypothèse qui s'appliquerait donc à la parole à voix haute et à la parole imaginée. Elles suggèreraient de plus, qu'il existerait probablement une émission de commandes motrices lors de la parole intérieure. Le modèle de contrôle moteur qui explique le déroulement de la production de parole à voix haute (Wolpert, 1997) pourrait alors sûrement s'appliquer à la parole intérieure dans le sens où le modèle inverse enverrait vraisemblablement des commandes motrices au système moteur qui ne seraient toutefois pas assez fortes pour générer un mouvement. L'activation subtile des orbiculaires de la bouche en parole intérieure traduirait les conséquences physiologiques de ces commandes.

A propos des patients schizophrènes, les résultats ont montré que la crise hallucinatoire semble être liée à une augmentation de l'activité électromyographique de surface pour les muscles orbiculaires supérieur et inférieur. De la même façon que pour les sujets sains, la non-activité du muscle fléchisseur du bras a validé le fait que l'activité recueillie était bien propre à la parole et non à une contraction globale des muscles pendant l'HAV. La similarité des observations pour le muscle orbiculaire inférieur chez les sujets sains et chez les patients schizophrènes suggère de plus qu'il y aurait probablement un lien entre HAVs et parole intérieure (Gould, 1948 ; McGuigan, 1966 ; Green, & Preston, 1981). Malgré l'absence de différence statistique significative entre la condition *HAV* et celle de repos pour les muscles orofaciaux, ces résultats suggèrent tout de même qu'il y aurait vraisemblablement une activité de production de parole pendant l'HAV et corroboreraient possiblement les théories à origine productive selon lesquelles les HAVs résultent d'une production de parole intérieure mal attribuée (cf. chapitre II, section 3). En effet, selon les théories à origine productive des HAVs (Frith, 1992 ; Seal *et al.*, 2004 ; Jones et Fernyhough, 2007b) la production de parole intérieure n'est pas déficiente en tant que telle, chez les patients schizophrènes, mais des anomalies surviendraient dans la partie liée au modèle direct (au niveau du système de prédiction). Les tendances observées lors de la condition *HAV* chez les patients schizophrènes iraient alors dans le sens de cette hypothèse : il y aurait une production de parole intérieure correcte avec le modèle inverse puis un conflit pourrait ensuite avoir lieu dans le modèle direct.

Le recrutement de nouveaux participants sains et psychiatriques permettrait de confirmer et caractériser ces tendances. On peut noter par exemple que sur les 6 patients pour lesquels les pics d'activation de l'orbiculaire inférieur étaient plus faibles ou équivalents en période hallucinatoire par rapport à ceux du repos, 5 prenaient un médicament contenant la molécule aripiprazole (voir tableau III.4, § 6.7). Cette molécule intervient dans un médicament antipsychotique atypique qui agit à la fois sur les symptômes positifs (dont font partie les HAVs) et sur les symptômes négatifs et permet donc une diminution des HAVs (cf. § II.2.2). On pourrait alors associer la moindre différence d'activation musculaire (entre condition *HAV* et repos) de ces patients par rapport aux autres à la prise bénéfique de ce médicament particulier. Un des effets secondaires de ce médicament étant une plus grande raideur musculaire, même au repos, cette plus grande raideur musculaire pourrait entraîner un effet de contraction latente des muscles labiaux dont l'activité musculaire serait alors plus difficile à mettre en évidence pour la

parole intérieure hallucinatoire. La passation de cette expérience auprès d'un plus large échantillon pourrait, par conséquent, diminuer l'hétérogénéité de notre échantillon actuel et mettre en avant d'autres associations entre l'activité musculaire en période hallucinatoire et les caractéristiques des patients et de leurs HAVs.

De par son statut exploratoire, cette expérience présentait des limites qui pourraient être prises en compte par la suite. Une première limitation concerne l'identification et l'isolement d'un muscle. Les activations enregistrées par chaque paire d'électrode pourraient ne pas forcément correspondre à un seul muscle, et ce même si les électrodes utilisées sont très petites. Il a en effet été montré que, d'une part les muscles oro-faciaux sont très fins et imbriqués et qu'il est, par conséquent, très difficile de poser les électrodes précisément sur un muscle en particulier (Blair, & Smith, 1986). De plus, l'activité musculaire est souvent inter-corrélée (plusieurs muscles proches sont souvent activés simultanément) et il est donc difficile de mesurer l'activité d'un unique muscle sans mesurer aussi celle de muscles alentour (Abbs, & Gracco, & Blair, 1984 ; Folkins *et al.*, 1988). Dans le cadre de notre protocole, nous avons évalué l'activité musculaire oro-faciale dans trois conditions : lecture à voix haute, phase hallucinatoire/lecture en voix intérieure et silence. Nous nous sommes intéressés aux différences d'activités entre ces conditions. L'enregistrement éventuel de plusieurs fibres musculaires ne porte donc pas à conséquence mais le fait de moyenniser sur plusieurs muscles diminue peut-être la mesure. Cela poserait, de plus, des problèmes dans le domaine de reconnaissance de la parole dont le but est une détection fine et précise de phonèmes, dont la production est associée à des muscles bien spécifiques.

Une deuxième limite porte sur la question du dialogue entre le patient et les voix qu'il entend. Il a en effet été montré que certains patients établissent un dialogue avec leurs voix pour leur dire de se taire par exemple (Nayani, & David, 1996). Dans ce cas, on peut émettre l'hypothèse que les activités recueillies lors de la phase hallucinatoire correspondent aux réponses du patient à ces voix et non aux voix elles-mêmes. Dans notre expérience, la consigne était de simplement écouter les voix et de ne pas leur répondre. Les patients ont tous bien compris la consigne, d'autant qu'elle leur était rappelée au cours de la phase hallucinatoire. Une amélioration de cette expérience consisterait néanmoins à poser à la fin de chaque phase hallucinatoire les questions suivantes : « Lorsque les voix parlaient, leur avez-vous répondu ? » « Avez-vous établi un dialogue avec elles ? ». Cependant, même si l'activité recueillie n'était pas propre aux HAVs mais à une réponse musculaire correspondant à la réponse des patients à leur voix, on aurait tout de même une activité musculaire en parole intérieure puisque toute activité musculaire visible a été supprimée.

Une troisième limitation concerne le fait que les patients n'ont pas passé la condition de lecture en parole intérieure. Cette condition aurait alors pu être comparée avec la condition HAV et l'éventuelle différence entre les deux aurait alors d'autant plus permis de valider l'hypothèse d'un trouble de la parole intérieure. Il faut cependant noter que cette tâche aurait pu être difficile à faire réaliser par des patients. Nous avons en effet pu constater qu'il était déjà difficile de faire chuchoter certains patients. Or en parole intérieure, nous n'aurions eu aucun moyen de contrôler les productions des patients. Une perspective de ce travail pourrait alors être de développer un protocole approprié pour l'étude électromyographique de la parole intérieure chez les patients

schizophrènes hallucinés. On pourrait aussi penser utiliser l'EEG, lors de ce protocole, pour vérifier que les sujets parlent effectivement mentalement.

Enfin une quatrième limitation concerne la condition *silence*. Les conclusions de Jacobson (1931) sont importantes à rappeler, car elles expliquent les difficultés rencontrées pour mettre en évidence une activité myoélectrique significative lors de la parole intérieure :

« 1. Electrical tests can be satisfactorily carried out for minute contractions in the musculature of speech a, if the subject has been trained to relax, and b, if the apparatus is sufficiently sensitive and free from interference. (*Des tests électriques peuvent être menés de façon satisfaisante pour d'infimes contractions de la musculature oro-faciale en parole a, si le sujet a été entraîné à la relaxation, et b, si l'appareillage est suffisamment sensible et imperméable aux interférences.*)

2. During imagination, recollection and concrete or abstract thinking involving words or numbers, muscular contractions characteristically appear as specific components of the physiologic process of mental activity. These contractions generally are minute but sometimes are grossly visible. They occur in at least some of the muscles which participate when the same words or numbers are actually whispered or uttered aloud. » (p. 209). (*Pendant l'imagination, la remémorisation et la réflexion concrète ou abstraite impliquant des mots ou des nombres, des contractions musculaires apparaissent de façon caractéristique et correspondent à des composantes spécifiques du processus physiologique de l'activité mentale. Ces contractions sont généralement infimes mais peuvent parfois être réellement visibles. Elles apparaissent dans au moins une partie des muscles qui sont également recrutés quand les mêmes mots ou nombres sont effectivement chuchotés ou prononcés à voix haute.*)

Les participants de l'expérience de Jacobson avaient au préalable été considérablement entraînés à la relaxation et leurs muscles étaient en effet tellement relâchés que leurs activités musculaires semblaient nulles en phase de repos. Il est intéressant là encore de rappeler ce qu'écrit Jacobson à propos de ce que rapportent les participants pendant l'expérience :

« When the string has been quiet [when the EMG signal is flat], following the instruction to relax, the subject, if interrupted, reports that the tongue and lips have been relaxed and that mental activities involving words or numbers have been absent. » (p.209, notre ajout entre crochets) (*Quand le signal est plat [quand le signal EMG est plat], à la suite de la consigne de relaxation, le sujet, si interrompu, rapporte que la langue et les lèvres étaient relâchés et que les activités mentales impliquant des mots ou des nombres étaient absentes*).

Ainsi, lorsque la tâche de relaxation est bien clarifiée et correctement effectuée, les muscles des lèvres semblent être complètement au repos et les tracés EMG le confirment. De plus, les sujets indiquent que, pendant ce temps, ils n'ont aucune activité de parole intérieure. Ainsi une relaxation profonde des muscles de la parole entraînerait une absence, un arrêt de toute parole intérieure. Vanderwolf (1998) a rapproché cet état de relaxation profonde atteint par les sujets de Jacobson de l'état de vide intérieur mental recherché par les méditants zen, dans lequel on cherche à chasser toutes les pensées vagabondes (cf. Lutz *et al.*, 2004 pour des mises en évidence de rythmes EEG particuliers chez ce type de méditants). Selon Vanderwolf (1998), cet état de vide mental, d'absence de parole intérieure pourrait être atteint en recherchant une relaxation parfaite des muscles de la parole.

Ainsi chez les patients schizophrènes, comme chez les sujets sains, la condition *silence* que nous avons utilisée n'était probablement pas parfaite. Il pouvait subsister dans cette condition des pensées verbales vagabondes, elles-mêmes associées à des activités sEMG des lèvres. Une perspective intéressante pourrait alors être d'entraîner les participants à maîtriser la relaxation des muscles de la parole.

L'expérience de recueil de traces musculaires oro-faciales par sEMG dans l'hallucination auditive verbale et la parole intérieure a donc été longue et difficile à mettre en place, mais nos résultats sont très prometteurs et le protocole final est désormais léger et opératoire. Il est prêt à être reproduit pour des études complémentaires. Notre expérience peut ainsi être répliquée à plus grande échelle, de manière accessible, pour permettre la validation significative des tendances évoquées.

Nous avons ainsi montré chez 12 sujets sains et chez 11 patients schizophrènes hallucinés qu'il existait des tendances à l'augmentation de l'activité musculaire des orbiculaires de la bouche pour la condition *PI* et pour la condition *HAV* par rapport à la condition *SIL* respectivement. L'observation commune de tendances à l'augmentation d'activité musculaire oro-faciale en production de parole intérieure chez les sujets sains et en période hallucinatoire chez les sujets schizophrènes suggère une nouvelle fois l'existence probable d'un lien entre ces deux phénomènes. Par ailleurs, cette expérience a confirmé que l'électromyographie de surface était une technique performante pour le recueil d'activité musculaire fine et montré qu'elle était appropriée à la situation des patients psychiatriques d'autre part.

Ces résultats suggèrent donc de manière encourageante, bien que non statistiquement significative, l'émission de commandes motrices lors de l'HAV. Ceci semble par conséquent indiquer l'existence possible d'un aspect moteur sous-tendant les HAVs. Ceci est en accord avec les prédictions des modèles productifs qui expliquent les HAVs comme une production de parole intérieure mal attribuée.

Pour tester de manière plus précise le fonctionnement cérébral de la production de parole intérieure chez les patients schizophrènes hallucinés, nous avons mis en place une étude IRMf sur la génération de pensée verbale dans cette population. Le prochain chapitre détaille cette expérience.

## Chapitre IV

### Contrôle cérébral des HAVs: données IRMf

---

#### IV.1 Contexte de l'étude

Dans le chapitre II de cette thèse, les liens entre les HAVs et un trouble de la parole intérieure ont été tissés. Les expériences sur ce sujet ont montré que le déficit se trouvait probablement plus dans la manipulation de cette parole intérieure que dans la production *per se* de celle-ci (McGuire, Silbersweig, Wright, *et al.* 1996 ; Sommer *et al.*, 2008 ; Mechelli *et al.*, 2007).

Plus précisément, les liens entre HAVs et parole intérieure ont également été étudiés avec des paradigmes de génération verbale. A ce propos, peu d'études d'imagerie cérébrale ont été réalisées chez les patients schizophrènes. La plupart des études portent sur la fluence verbale, en voix haute (Frith *et al.*, 1995 ; Takizawa *et al.*, 2008) et en parole intérieure (Curtis *et al.* 1998 ; Shergill, Bullmore, *et al.*, 2000 ; Sommer *et al.*, 2008), que les différents auteurs nomment génération de mots. La fluence verbale est similaire à la génération de pensée verbale à l'exception de la longueur et de l'intensité de génération. En effet dans la fluence verbale, la tâche se limite à la production d'un enchaînement de mots alors que dans la génération de pensée verbale, c'est toute une phrase ou une réflexion qui est générée.

##### *Sujets sains*

Comme nous l'avons vu au chapitre I, la fluence verbale en voix haute et en parole intérieure est associée à une augmentation d'activation dans le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche et une réduction d'activation dans les cortex auditifs et temporal supérieur chez le sujet sain (Frith *et al.*, 1991 ; Friedman *et al.*, 1998) suggérant une modulation de l'activité des aires temporales de perception du langage par les aires frontales de production de parole. Il existe cependant une étude montrant une modulation fronto-temporale inverse. Shergill *et al.* (2002) ont étudié la génération de parole intérieure chez huit sujets sains masculins droitiers en



utilisant le même paradigme que celui présenté dans leur étude de 2003 (Shergill *et al.*, 2003 ; cf. §II.2.2.4.2). De manière générale, la production de parole intérieure activait le GFI gauche, en accord avec des études antérieures (Friedman *et al.*, 1998 ; McGuire, Silbersweig, Murray, *et al.*, 1996 ; Shergill *et al.*, 2001 ; cf. § I.3). L'analyse catégorielle a mis en valeur une activation plus forte dans le GTS bilatéralement pour un débit rapide. Les auteurs trouvent ainsi une modulation fronto-temporale positive dans la production de parole intérieure, en opposition avec les résultats d'autres études de fluence verbale en parole à voix haute (Frith *et al.*, 1991) et en parole intérieure (Friedman *et al.*, 1998). Les auteurs critiquent la modulation négative observée par d'autres équipes en mettant en évidence des problèmes méthodologiques : dans ces études la condition de génération est contrastée avec celle de répétition et la désactivation du cortex temporal lors de la fluence verbale serait, pour Shergill et collègues, due aux changements inhérents à la condition de répétition propre.

Une étude en neuroimagerie s'est intéressée à la production et la perception de phrases chez des sujets sains. Müller *et al.* (1997), avec la technique TEP (cf. annexe II.2.1) ont examiné neuf sujets sains droitiers lors de quatre conditions : une condition de repos où les patients se tenaient tranquillement les yeux fermés ; une condition d'écoute où ils écoutaient des phrases courtes et sémantiquement non corrélées ; une condition de répétition de phrases où les participants devaient, à la suite de l'entente d'une phrase, répéter à voix haute cette même phrase et une condition de génération dans laquelle les sujets entendaient une phrase puis un mot indice et devaient ensuite générer à voix haute, une nouvelle phrase de même syntaxe en incorporant le mot indice. Les augmentations d'activation cérébrale liée à la génération de phrases par rapport à la répétition de phrases étaient localisées dans le GFI/GFM gauche (BA 46 et BA 9) et dans le GTI/gyrus fusiforme gauche (BA 37/20). Concernant la comparaison entre l'écoute de phrase et la condition de repos, les activations se trouvaient dans le lobe temporal bilatéral (BA 21 et BA 22). Dans le cadre de notre projet, cette étude est intéressante car elle permet la localisation anatomique cérébrale des conditions que nous allons utiliser dans notre expérience : génération de phrases et écoute de phrases. Néanmoins, bien qu'il s'agisse de la seule étude traitant de la génération de phrases plutôt que de la fluence verbale, il est à noter deux différences : le mode de phonation de la voix haute ne sera pas utilisé car pour nous rapprocher du phénomène hallucinatoire nous travaillerons sur la parole intérieure ; et la comparaison entre les conditions sera aussi différente, en effet nous n'avons pas examiné de condition de répétition dans notre étude. Nous attendons par conséquent des résultats similaires mais non équivalents pour la condition de génération verbale.

### *Patients schizophrènes*

Les études ne portant pas toutes sur les mêmes groupes de patients, nous allons les décrire séparément. Notons que les études portant sur la fluence verbale en voix haute chez les patients schizophrènes ont montré soit une hypofrontalité (Takizawa *et al.*, 2008), soit une déconnexion fronto-temporale illustrée par une absence d'atténuation de l'activité des aires auditives en auto-génération de parole (Frith *et al.*, 1995).

### *Patients schizophrènes non différenciés*

Les études de fluence mentale verbale chez les patients schizophrènes ont montré des résultats discordants. Certaines études ont révélé une hypofrontalité par rapport aux sujets sains (Curtis, *et al.*, 1998 ; Boksman *et al.*, 2005) et d'autres ont montré une latéralisation hémisphérique réduite pour l'activation des aires frontales (Sommer, Ramsey, & Kahn, 2001 ; Weiss *et al.*, 2004).

Curtis *et al.* (1998) ont comparé l'activation cérébrale et les caractéristiques temporelles des réponses cérébrales de cinq patients schizophrènes stables masculins et droitiers à celles de cinq volontaires sains (groupe contrôle) recrutés selon les mêmes critères (hommes droitiers) lors d'une tâche de fluence verbale (COWAT, cf. annexe III.2.3) et d'une tâche de répétition. Lors de la condition expérimentale, une lettre était présentée auditivement (e.g. « F ») toutes les trois secondes et il était demandé aux sujets de générer un mot commençant par cette lettre et de le subvocaliser (pour les auteurs cela correspond à articuler intérieurement). Lors de la condition de base, le mot « rest » (« repos ») était présenté aux sujets toutes les trois secondes et ils devaient subvocaliser ce mot. Les résultats ont révélé l'activation, commune aux deux groupes, de l'AMS, du GFI gauche, du GFM et de l'insula gauche lors de la tâche de fluence verbale par rapport à la condition de base (subvocaliser le mot « rest ») et du cortex pariétal médian et des régions rostrales du cortex cingulaire antérieur lors de la condition de base. Une analyse statistique ultérieure a permis de mettre en évidence une différence de réponse en termes d'intensité entre les deux groupes sur un noyau de voxels, principalement localisés dans les gyri frontaux inférieur et moyen gauche, dans l'insula gauche et dans le gyrus frontal inférieur droit. Ces voxels étaient significativement plus activés chez les contrôles que chez les patients pour la tâche de fluence verbale. Un autre ensemble de voxels, localisé dans le cortex pariétal médian postérieur était significativement plus activé chez les patients que chez les contrôles lors de la tâche de répétition (condition de base). Il est ainsi apparu que le groupe schizophrène présentait des anomalies d'activations cérébrales : hypofrontalité (en génération) et hyperpariétalité (en répétition) par rapport au groupe contrôle. Elle n'a cependant pas permis de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une déconnexion fonctionnelle fronto-temporale chez les patients schizophrènes. En effet, les auteurs n'ont observé aucune activation du lobe temporal gauche, ni de corrélation avec le cortex frontal dans aucune des conditions.

A l'aide de l'IRMf, Sommer et collègues (2001) ont étudié 12 sujets sains contrôles et 12 patients schizophrènes pendant deux tâches de génération mentale : verbes vs. décision sémantique. Lors de la tâche de génération mentale de verbes, un mot apparaissait sur un écran toutes les 3,6s et les participants devaient générer le verbe correspondant à ce mot. La tâche de décision lexicale consistait en la lecture d'un mot écrit de droite à gauche, présenté toutes les 3,6s. Les résultats ont révélé des activations communes aux deux conditions et aux deux groupes dans le CPFDL, l'aire de Broca, le gyrus angulaire, le gyrus supramarginal et les gyrus temporaux supérieurs et moyens bilatéralement. Un indice de latéralisation langagière a ensuite été calculé pour l'aire de Broca et son homologue à droite pour chaque groupe et a montré une moindre latéralisation de cette aire pour les patients schizophrènes par rapport aux sujets contrôles pour les deux tâches. Plus précisément, lors de tâches impliquant des traitements langagiers, les patients schizophrènes activaient plus leur homologue droit de l'aire de Broca que les sujets sains contrôles alors que l'aire de Broca (hémisphère gauche) était activée de

manière équivalente pour les deux groupes. La réduction de latéralisation langagière chez les patients schizophrènes a également été observée dans d'autres études de fluence verbale en voix haute (Kircher *et al.*, 2002) et en parole intérieure (Weiss *et al.*, 2004). Comme nous l'avons noté au paragraphe 2.2.3 du chapitre II, cette latéralisation hémisphérique anormale peut s'interpréter de deux façons : soit il s'agirait d'un mécanisme de compensation par l'hémisphère droit d'un déficit d'activation de l'hémisphère gauche, soit d'une hyper-activation intrinsèque de l'hémisphère droit pour les tâches langagières activant classiquement davantage l'hémisphère gauche. L'étude de Sommer, Ramsey et Kahn (2001) et celle de Weiss *et al.* (2006) (ci-dessous) observent des activations normales dans l'hémisphère gauche (aire de Broca) et donc plaident plutôt en faveur de la deuxième interprétation.

Les études de fluence verbale en parole intérieure chez les patients schizophrènes fournissent des résultats variables quant à la localisation et l'interprétation des éventuels dérèglements des traitements lors de la production de parole intérieure. D'autres études sont ainsi nécessaires pour éclaircir les résultats déjà obtenus.

#### *Patients schizophrènes hallucinés*

Les études de génération de parole intérieure chez les patients schizophrènes hallucinés ont été décrites lors du paragraphe 2.2.4.2 du chapitre II. Elles ont mis en évidence chez ces patients, une absence d'anomalies dans la production *per se* de la parole intérieure, si on les compare à des sujets contrôles. Seule l'étude de Lawrie *et al.*, 2002 a comparé des patients schizophrènes hallucinés et des patients schizophrènes non hallucinés lors d'une tâche de complétion de phrases et a montré une déconnexion fronto-temporale chez les patients hallucinés spécifiquement.

Par ailleurs, Weiss *et al.* (2006) ont comparé, à l'aide de l'IRMf, les activations cérébrales associées à la fluence verbale mentale chez sept patients schizophrènes en phase aiguë de la maladie (sujets à des HAVs) à celles chez sept sujets contrôles. Les premières analyses n'ont révélé aucune différence d'activité cérébrale entre les groupes pour la tâche de fluence verbale par rapport à une tâche de repos. Les auteurs ont ensuite calculé l'indice de latéralisation langagière pour l'aire de Broca et ont détecté une différence significative entre les deux groupes. Les sujets contrôles activaient fortement l'aire de Broca lors de la fluence verbale alors que les sujets schizophrènes montraient des activations plus bilatérales, suggérant une latéralisation hémisphérique réduite pour cette région. De plus ils ont observé une corrélation négative entre l'indice de latéralisation et la sévérité des hallucinations. Les auteurs ont conclu à une réduction de la latéralisation hémisphérique des aires frontales langagières chez les patients schizophrènes, modulée par la présence d'HAVs. Il semblerait que, chez les patients schizophrènes hallucinés, plus les HAVs sont sévères, moins on observe une latéralisation langagière, impliquant une hyper-activation intrinsèque de l'homologue de l'aire de Broca dans l'hémisphère droit.

Les études sur la fluence verbale ont ainsi montré soit une déconnexion fronto-temporale (Lawrie *et al.*, 2002), soit une inversion de la latéralisation hémisphérique langagière (Weiss *et al.*, 2006) chez les patients schizophrènes avec HAVs. S'il est donc clair qu'un lien existe entre HAVs et trouble de la parole intérieure, la production de parole intérieure en soi, c'est-à-dire la génération de phrases et non pas simplement la fluence verbale, a été peu explorée dans cette population. Nous proposons ainsi d'élaborer une expérience visant à examiner la génération mentale de phrases chez les patients schizophrènes hallucinés et non hallucinés.

## IV.2 Objectif de l'expérience

Le but de cette expérience était de comparer les activations cérébrales de différents groupes de participants, lors d'une tâche de génération de pensée verbale. Trois groupes de sujets ont été étudiés : un groupe de patients schizophrènes hallucinés, un groupe de patients schizophrènes non hallucinés et un groupe de sujets sains contrôles. Cette étude a été menée au laboratoire CNoS (Cognitive Neuropsychiatry of Schizophrenia) à Vancouver au Canada.

Il s'agissait de voir s'il existe un schéma d'activation cérébrale différent chez les patients schizophrènes hallucinés par rapport aux autres groupes et plus spécifiquement par rapport au groupe de patients schizophrènes non hallucinés. Cela nous aiderait à déterminer s'il y a une activité réduite dans les régions cérébrales impliquées dans la génération de pensée verbale (régions frontales et cingulaires antérieures) et/ou une activité exagérée dans les régions impliquées dans la perception auditive (régions temporales supérieures).

Dans le cadre des modèles productifs des HAVs présentés au chapitre II, le premier résultat serait en faveur d'une hypofrontalité associée à une déficience du modèle direct et/ou de la copie d'efférence notamment. Dans le cadre de la parole, celle-ci serait en effet localisée dans les aires frontales et/ou cingulaires (Ford, Gray, *et al.*, 2005), une déficience entraînerait alors des déficits d'activité cérébrale dans ces régions. Le deuxième résultat mettrait en évidence une défaillance de la décharge corollaire qui, selon Frith et collègues par exemple, aide à l'attribution d'action en atténuant les activités sensorielles liées à l'autoproduction de parole. Sa défaillance entraînerait alors une non-atténuation des aires sensorielles. La combinaison des deux résultats serait en accord avec l'hypothèse de déconnexion fronto-temporale, évoquée au paragraphe 2.2.3 du chapitre II. Les résultats de cette expérience aideraient à comprendre comment des événements cognitifs internes sont transposés en événements cognitifs externes et partiellement répondre à la question de ce qui mène à des perceptions auditives langagières spontanées. De telles différences amèneraient des éléments de réponse à la question de ce qui fait que certaines personnes hallucinent.

Deux versions de l'expérience ont été conduites. Une première dite pilote et une deuxième ajustée en fonction des retours des participants sur la première version. Les conditions et la majorité du protocole n'ont cependant pas évolué par conséquent, le protocole sera précisément explicité dans le paragraphe consacré à la première version de l'expérience et seules les modifications apportées lors de la seconde version seront explicitées dans le paragraphe consacré à cette dernière.

## IV.3 Protocole de l'expérience

### IV.3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des participants

Des critères d'exclusion de l'étude ont été appliqués à l'ensemble des groupes et pour les deux versions de l'expérience. Ainsi les sujets ayant un passé traumatique avec perte de conscience supérieure à 5 minutes et/ou avec des conséquences sur les capacités cognitives et/ou une dépendance à l'alcool et/ou à la drogue étaient automatiquement exclus du protocole. Parallèlement, un passé médical psychiatrique dans la famille entraînait l'exclusion d'un sujet contrôle. Pour éviter une pauvreté du langage et une tangentialité, les patients présentant de forts symptômes négatifs ou d'intenses troubles de l'organisation de la pensée ont aussi été exclus. Ces informations étaient évaluées à l'aide de tests présentés en annexe III.2.

Préalablement à l'expérience, les participants réalisaient un test audiogramme (AMBCO, 650AB, [www.ambco.com](http://www.ambco.com)) pour évaluer leur niveau d'audition et ajuster le son dans le scanner en fonction. Tous les participants ont signé un consentement écrit de participation à l'expérience et remplissaient les critères de compatibilité à un examen IRM. Les sujets recevaient une rémunération de 10\$ par heure ainsi qu'une copie des images structurales de leur cerveau. La procédure expérimentale a été approuvée par les comités d'éthique de la recherche clinique de l'université de Colombie Britannique (UBC) et de l'hôpital de UBC à Vancouver.

### IV.3.2 Tâche et Conditions

Deux conditions ont été étudiées : une première de génération de pensée verbale (**GPV**) et une seconde d'écoute de définitions (**ED**). Pour la condition de génération de pensée verbale, les participants devaient générer mentalement une définition simple d'un mot présenté visuellement en commençant par « Something you » (quelque chose qu'on) (voir figure IV.1).

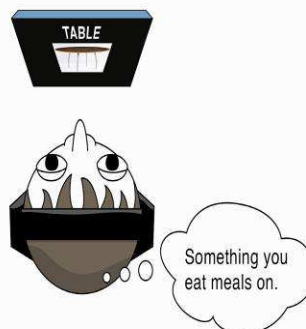


Figure IV.1 : Illustration de la condition de génération mentale de définitions.

Pour la condition d'écoute de phrases, les participants devaient écouter la définition simple d'un mot présenté visuellement (voir figure IV.2).

Pour éviter l'ambiguïté sémantique, chaque mot était accompagné d'une illustration représentant le mot.

Les participants observaient également des phases de repos (condition contrôle).

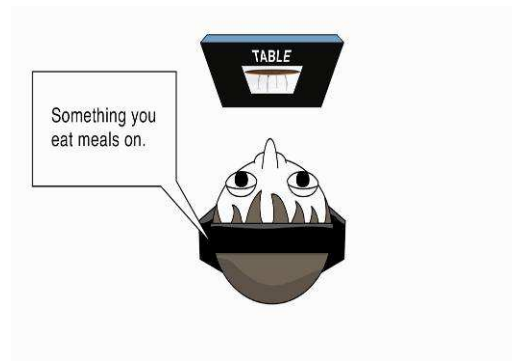


Figure IV.2 : Illustration de la condition d'écoute de définitions. Le sujet porte un casque.

### IV.3.3 Stimuli

Un corpus de 90 mots anglais a été créé à partir de la base de données MCR ([http://www.psych.rl.ac.uk/MRC\\_Psych\\_Db.html](http://www.psych.rl.ac.uk/MRC_Psych_Db.html); Coltheart, 1981). Pour faciliter la tâche, les mots ont été choisis selon les critères suivants : forte association à une image, haute familiarité et haute matérialité (valeurs entre 500 et 700 sur une échelle de [100,700]). Ces mots étaient de contenu affectif neutre et appartenaient au vocabulaire de la nourriture, du mobilier et objet de maison, de l'habillement et du transport.

Ces 90 mots ont ensuite été aléatoirement repartis en trois listes de 30 mots. Ces listes étaient équivalentes entre elles pour les trois critères choisis : association:  $F(2,87)=0,1$ ,  $p=0,9$  ; familiarité:  $F(2,87)=0,01$ ,  $p=0,99$ ; matérialité:  $F(2,87)=0,26$ ,  $p=0,8$ .

Les trois listes de mots étaient donc statistiquement non différentes les unes des autres pour les trois critères pris en compte. Elles ont pu par conséquent être utilisées indifféremment pour chaque participant. Les 3 listes de mots sont présentées en annexe V.2.

Pour standardiser les définitions générées et entendues, toutes les définitions devaient commencer par « Something You » (*quelque chose qu'on*). Un exemple est le mot « table » qui peut se définir comme « something you eat meals on » (*quelque chose sur lequel on mange les repas*). Des tests pilotes effectués auprès des membres du laboratoire CNoS ont montré que les mots proposés induisaient des définitions similaires d'une personne à l'autre et inversement que chaque définition « type » élaborée faisait bien appel au mot correspondant.

Les stimuli audio (définitions « types ») ont été enregistrés par une locutrice anglaise dans une chambre calme. Les signaux acoustiques enregistrés correspondant aux définitions duraient en moyenne 2,22 secondes (e.t.=0,6).

Deux des trois listes étaient aléatoirement affectées à chaque participant pour la condition de génération et pour la condition d'écoute respectivement.

### IV.3.4 Déroulement de l'expérience

L'expérience se déroulait en quatre parties dont une seule dans le scanner.

#### IV.3.4.1 Session Familiarisation avec la tâche

On présentait au participant cinq mots familiers (hors corpus) : *can*, *potato*, *window*, *music*, *cereal* (canette, pomme de terre, fenêtre, musique, céréale) et il leur était demandé de générer oralement des définitions simples de chaque mot.

Puis une version complète mais écourtée de l'expérience (les cinq mêmes mots pour la condition génération et cinq autres mots pour la condition écoute) leur était présentée afin de les familiariser avec le mode de présentation des stimuli. Cette familiarisation avec la tâche durait environ 6 minutes (2,5 minutes pour la version avec les deux conditions et environ 3,5 minutes pour la génération orale).

#### ***IV.3.4.2 Session PrésScan***

Etant donnée l'absence de contrôle sur ce que les sujets faisaient effectivement durant la session scanner, ils étaient soumis à un entraînement. Les 30 mots utilisés pour la condition GPV leur étaient présentés sur une feuille de papier. Pour chaque mot, ils devaient générer oralement une définition simple du mot, commençant par « something you ». Le temps mis pour générer chaque définition n'était pas contrôlé. Si cette définition était trop différente de la définition « type » préalablement élaborée, alors les participants étaient guidés vers cette dernière. Le but n'était en aucun cas qu'ils mémorisent la définition, il s'agissait simplement d'un contrôle pour vérifier qu'ils allaient effectuer la tâche correctement dans le scanner. Cette partie durait entre 10 et 15 minutes.

#### ***IV.3.4.3 Session Scanner***

Selon les instructions données à l'écran, le participant devait soit générer mentalement la définition simple d'un mot (condition GPV : 30 mots), soit écouter la définition simple d'un mot (condition ED : 30 mots). Pour chaque sujet, les listes de mots choisies pour la condition GPV et pour la condition ED étaient contre balancés. Cette partie durait environ 19 minutes (9,25 minutes par session).

#### ***IV.3.4.4 Session PostScan***

Pour s'assurer que les participants avaient bien réalisé la tâche dans le scanner, nous leur faisons passer un test de mémoire de source. L'ensemble du corpus (90 mots) leur était présenté sous forme de tableau. Pour chaque mot, le participant devait cocher s'il avait écouté la définition de ce mot, s'il avait mentalement généré la définition du mot (auquel cas, il notait sa définition) ou s'il s'agissait d'un mot jamais vu. Cette partie durait entre 10 et 20 minutes selon les participants.

### **IV.4 Application à l'expérience pilote (TGTv1)**

#### ***IV.4.1 Protocole d'acquisition***

##### ***IV.4.1.1 Conditions et présentation des stimuli***

Durant la session dans le scanner, trois conditions étaient étudiées : les deux conditions expérimentales (GPV et ED) plus une condition de repos où un écran affichait « for the next minute, rest and relax » (durant la prochaine minute, reposez-vous et détendez-vous) et il était demandé aux participants de rester tranquille sans bouger.

Le logiciel Presentation version 12.1 (<http://www.neurobs.com>) a été utilisé pour la présentation des consignes et stimuli dans le scanner.

L'entité stimulus consistait en l'affichage d'un mot et de son illustration pendant 2 secondes suivies de 3 secondes d'écran noir (pour laisser au sujet le temps de faire la tâche) (voir figure IV.3).

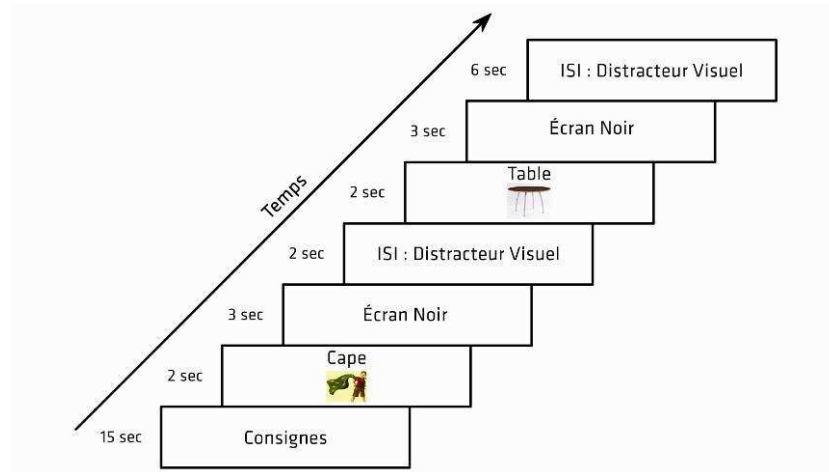


Figure IV.3 : Déroulement de l'expérience version 1.

Les mots étaient écrits en blanc sur fond noir avec une police Times New Roman de 48 points. L'illustration correspondante était affichée en dessous du mot (300x300 pixels). Le tout était centré au milieu de l'écran.

Dans la condition ED, la stimulation audio était simultanée à la présentation du mot et de l'illustration correspondante.

#### **IV.4.1.2 Paradigme expérimental de l'expérience pilote**

Un protocole événementiel a été utilisé dans deux sessions de scans fonctionnels, d'une durée de 9,25 minutes chacune. Dans chaque session, les deux conditions étaient présentées et les stimuli pour chaque condition ont été regroupés en bloc de 15 essais pour réduire la contribution des opérations cognitives associées au changement de tâche (Woodward, Metzack, Meier, & Holroyd, 2008). Pour autant, les stimuli (mots) étaient aléatoirement présentés à l'intérieur de chaque condition. Préalablement, un scan anatomique était réalisé.

Pour une session (voir figure IV.4) :

##### *Première phase :*

- 15 secondes de consignes de la condition à effectuer
- 84 (resp. 168) secondes de stimuli en ED (resp. GPV) : 15 stimuli + ISI
- 60 secondes de repos

##### *Deuxième phase:*

- 15 secondes de consignes de la condition à effectuer
- 84 (resp. 168) secondes de stimuli en ED (resp. GPV) : 15 stimuli + ISI
- 60 secondes de repos
- 3 secondes d'écran annonçant la fin de la session



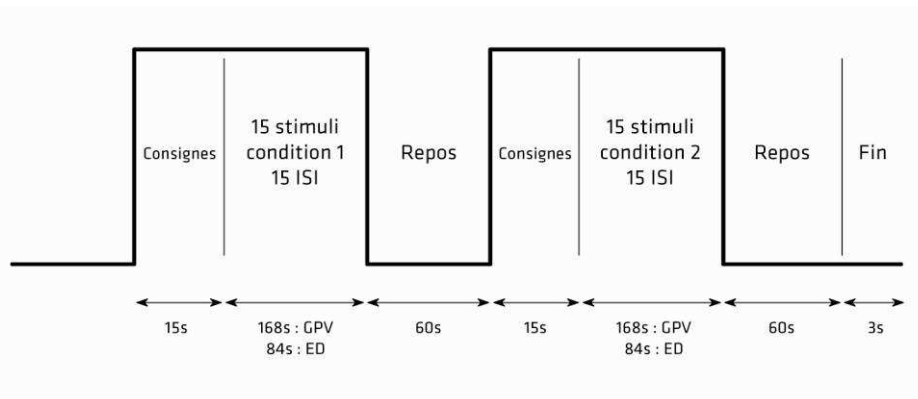


Figure IV.4 : déroulement d'une session scanner.

Pour chaque session de scan, les deux conditions (ED et GPV) étaient présentées dans un ordre aléatoire. Cela donnait un total de 30 mots (15 mots par condition) par session scan. Les consignes étaient répétées avant chaque début de bloc.

#### IV.4.1.3 Temps inter stimulus

Le laps de temps entre chaque stimulus (ISI : Inter Stimulus Interval) a été varié aléatoirement afin d'éviter que les sujets puissent prévoir quand le prochain stimulus arrivera. Pour empêcher les sujets de réfléchir aux définitions les plus récentes générées ou entendues, cet ISI était matérialisé par des petites planètes tournant arbitrairement autour d'une planète centrale. Malgré une présentation en bloc, la méthode d'analyse des signaux utilisée (cf. § IV.7.2) en prend en compte le signal de début de chaque stimulus, ainsi le retour à la normale du signal BOLD (environ 20 secondes) n'était pas utile entre chaque stimulus.

Dans un premier temps, un ISI fixe de 11 secondes avait été mis en place. Puis après une recherche bibliographique sur le sujet (Dale, 1999 ; Serences, 2004), il a été choisi d'utiliser des ISI différents et affectés aléatoirement à chaque stimulus. En effet, Dale (1999) suggère que l'efficacité de la mesure d'une réponse BOLD en événementiel ne dépend pas totalement de la moyenne des ISI mais plus de la distribution de ces derniers. De ce fait, il montre qu'une distribution variable des ISI, avec une prédominance des durées courtes, entraîne une analyse plus juste du signal BOLD. La durée et la fréquence des ISI, pour une session de 30 stimuli, a ainsi été choisie suivant une distribution exponentielle inversée : les valeurs de 20, 16 et 8 secondes étaient rares (deux par session respectivement) puis la valeur de 6 était présente quatre fois par session et les valeurs de 4 et 2 secondes étaient très fréquentes (8 et 12 fois par session respectivement). Pour le premier stimulus, le programme Presentation associait aléatoirement une des valeurs parmi les 30, puis pour le second, la sélection se faisait aléatoirement parmi les 29 valeurs restantes et ainsi de suite.

Une erreur commise dans le programme a entraîné un doublement des ISI pour la condition GPV. Ainsi pour un ISI de 2 secondes, le programme montrait en fait 2 fois l'ISI doublant la durée à 4 secondes. Cette erreur de script n'a pas entraîné de conséquences notables sur les résultats aux conditions expérimentales et leur interprétation. Les sujets sains ont des activations attendues lors de la génération et de la perception de mots respectivement (réseau classique de production et perception de la parole vu au premier chapitre) (cf. §

IV.7.3.1). Il est à noter que cette erreur a été corrigée lors de la mise en place de la seconde version de l'expérience.

La figure IV.5 illustre la distribution des ISI.

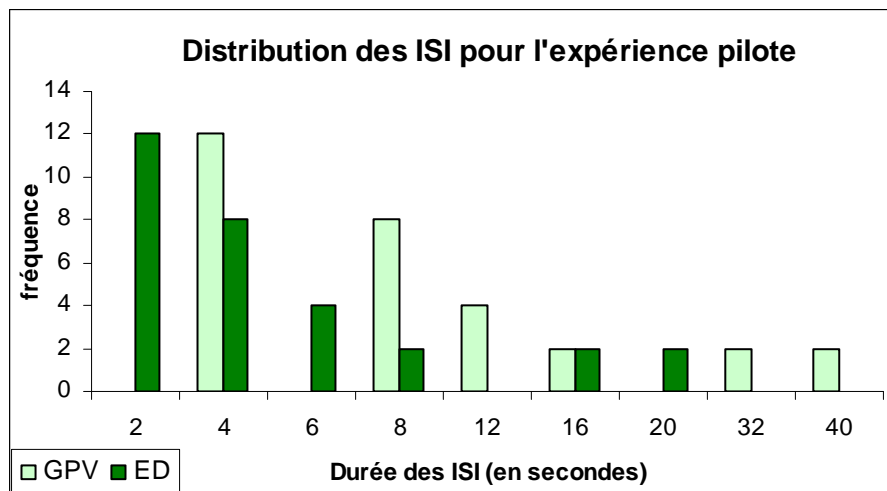


Figure IV.5 : distribution des ISI selon les conditions expérimentales.

#### IV.4.2 Participants

10 sujets contrôles, 4 patients schizophrènes non hallucinés et 1 patient schizophrène halluciné ont participé à l'expérience. Tous les participants étaient droitiers (Annett, 1970) et de langue maternelle anglaise.

Le groupe des sujets contrôles (âge= 26,7, e.t.=7,54) se composait de cinq hommes et cinq femmes qui ont été recrutés via des listes de diffusion à l'université de Colombie-Britannique (UBC), Canada.

Le groupe des patients schizophrènes (âge=33,6, e.t.=7,76) était composé de trois hommes et deux femmes qui ont été recrutés au centre psychiatrique de UBC. D'après leur dossier médical, quatre patients étaient diagnostiqués schizophrènes et un patient schizo-affectif. Ces diagnostics ont été confirmés par le test MINI (Sheehan *et al.*, 1997). La durée moyenne de la maladie était de 8,2 ans (e.t.=4,38) (intervalle : 4-15ans). Une patiente (âge=38) souffrait d'HAVs (SSPI hallucinations = 4 ; Liddle *et al.*, 2002, cf. annexe III) avec une fréquence occasionnelle (moins d'une par jour, PSYRATS, Haddock, McCarron, Tarrier, & Faragher, 1999, cf. annexe III.2.3) mais a rapporté ne pas en avoir vécu pendant l'expérience. Le tableau IV.1 récapitule les données des patients en incluant le traitement médicamenteux principal.

Aucune différence significative d'âge n'a été observée entre les groupes ( $t(13)=1,65$ ;  $p=0,12$ ).

	P1	P2	P3	P4	P5
<b>version expérience</b>	pilote				
<b>âge</b>	45	30	38	29	27
<b>genre</b>	M	F	F	M	M
<b>diagnostic (DSM-IV-TR)</b>	schizoaffectif	psychose NoS	schizophrénie	schizophrénie	schizophrénie
<b>durée maladie</b>	15	6	10	4	6
<b>pharmacothérapie</b>					
risperidone (mg/j)	4		2		
clozapine (mg/j)					600
quetiapine (mg/j)				600	
fluphenazine (mg/j)		40			

Tableau IV.1 : Données de diagnostique et de traitement médicamenteux des patients schizophrènes participant à l'expérience IRMf TGTv1.

## IV.5 Application à la version finalisée de l'expérience (TGTv2)

L'expérience présentée ci-dessus était une première version exploratoire et présentait quelques limites quant à la clarté des consignes, l'utilisation de la condition de repos et du test de mémoire de source. Lors d'un second séjour au CNoS en avril 2009, l'expérience a été modifiée pour améliorer l'interprétation des résultats.

### IV.5.1 Protocole

Le protocole général n'a pas évolué mais des changements dans la partie « scanner » et dans la session « post-scan » ont été effectués.

#### *Conditions et présentation des stimuli*

Dans la seconde version de l'expérience, les consignes données à l'écran ont été améliorées pour faciliter la tâche. Elles reprécisent que le début de chaque définition commence par « Something you ». Ensuite selon la condition, il est écrit en dessous de l'illustration soit « Listen... » pour la condition d'écoute, soit « Something you... » pour la condition de génération de pensée verbale (police Times New Roman, 48 points). Pour s'apparenter à la méthode d'analyses des données, le mot et l'image correspondante restent à l'écran durant les cinq secondes de présentation du stimulus (voir figure IV.6) car il est supposé que les participants commencent la génération de définitions dès la fin de lecture du mot.

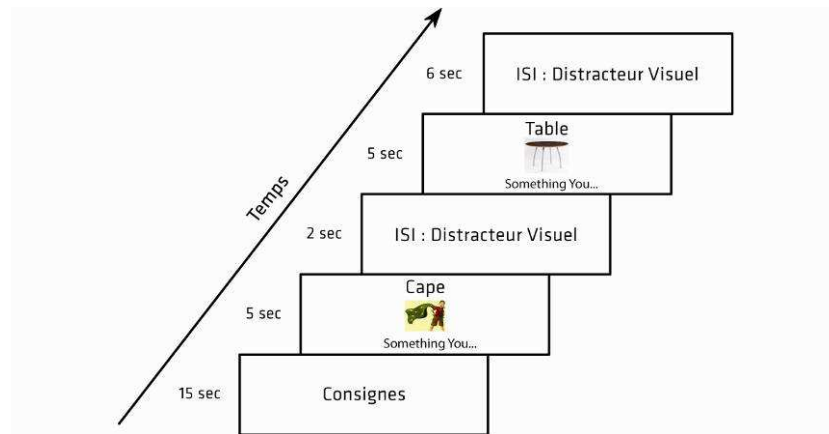


Figure IV.6 : illustration du nouvel enchaînement des stimuli pour la condition GPV (TGTv2).

Concernant la condition d'écoute, le laps de temps entre le mot et la bande audio a été augmenté, la bande audio arrive 700 millisecondes après le mot et l'illustration, cela permettait aux sujets de lire attentivement le mot avant l'écoute de la définition (environ 250ms par syllabe, Levelt, 1995) sans avoir de surcharge cognitive.

#### *Protocole expérimental*

La durée de la condition de repos de la fin de session a été réduite à 20 secondes au lieu de 60 secondes pour réduire le temps total de chaque session. Celle entre les deux conditions à l'intérieur de chaque session est restée inchangée (60 secondes). Les ISI de la condition GPV ont été corrigés pour suivre la même distribution que ceux de la condition ED. La figure IV.7 illustre le nouveau protocole de l'expérience.

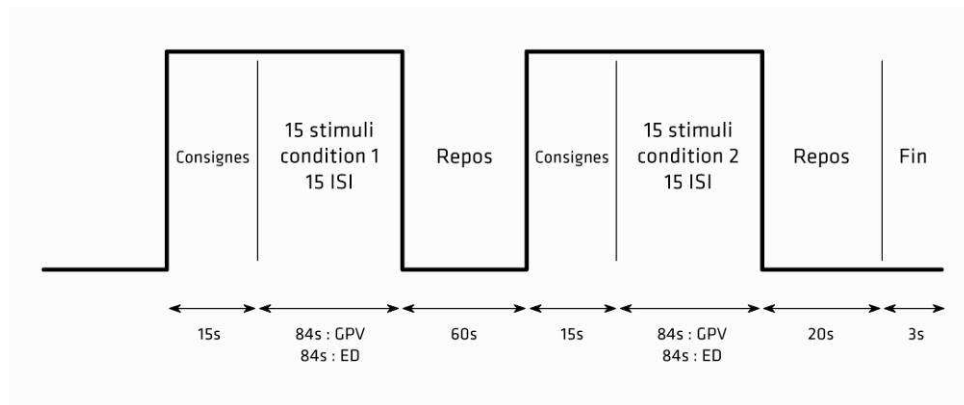


Figure IV.7 : illustration du nouveau déroulement temporel d'une session scanner (TGTv2).

#### *Test post-scan*

Le test de mémoire de source de la session « post-scan » a été simplifié car les sujets avaient de grandes difficultés à le remplir et il devenait par conséquent non analysable. Dans la seconde version de l'expérience, il ne s'agit plus d'un test de mémoire de source mais d'un test de contrôle de la réalisation correcte de l'expérience dans le scanner. Seuls les 30 mots de la condition GPV sont examinés : pour chaque mot les participants doivent noter s'ils se souviennent avoir généré une définition pour ce mot par « oui », « non » ou « peut-être ». Dans les cas de « oui » ou « peut-être » ils doivent ensuite écrire la définition générée. Lors des

analyses des données, ce test vise à pouvoir éliminer les essais où les sujets se souviennent ne pas avoir généré une définition et donc de contrôler les faux positifs.

### IV.5.2 Participants

28 participants ont passé la version 2 de l'expérience, parmi lesquels un groupe de 14 sujets contrôles (âge=27 ; e.t.= 8,7) et un groupe de 14 patients schizophrènes (âge=30,71 ; e.t.=9,5). Comme pour la version pilote, l'ensemble des participants était droitiers (mesuré par le test de latéralité d'Edinburgh (Annett, 1970)).

Le groupe des sujets contrôles se composait de sept hommes et sept femmes recrutés via des listes de diffusion à l'université et à l'hôpital. Six participants étaient de langue maternelle anglaise et huit avaient eu un apprentissage très jeune de la langue anglaise, dès la scolarisation.

Le groupe des patients schizophrènes était composé de huit hommes et six femmes qui ont été recrutés au centre psychiatrique de l'Université de Colombie Britannique (UBC), Canada ainsi qu'à l'hôpital psychiatrique de Riverview, Canada. Tous les patients étaient de langue maternelle anglaise. Quatre patients étaient diagnostiqués schizophrènes, six patients avaient un trouble schizo-affectif, trois patients souffraient de psychose indifférenciée et un patient avait un trouble schizophréniforme. Ces diagnostics ont été confirmés par le test MINI (Sheehan *et al.*, 1997). La durée moyenne de la maladie était de 7 ans (et=6,7) (intervalle=0-19ans). Le tableau IV.2 récapitule les données des patients en incluant le traitement médicamenteux principal. Pour neuf patients, le traitement par neuroleptiques s'accompagnait d'une prise de médicaments antidépresseurs. Sept patients (âge=27,12; e.t.=7,2) souffraient d'HAVs dans la semaine précédant l'expérience (score moyen SSPI hallucinations = 3, intervalle= 1-4, Liddle *et al.*, 2002). La symptomatologie complète des HAVs subies par cet échantillon est décrite dans la section 2 du chapitre V de ce manuscrit.

Aucune différence significative d'âge n'a été observée entre les groupes ( $t(26)=-1,078$ ;  $p=0,3$ ).

	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19
<b>version expérience</b>	finalisée													
<b>âge</b>	24	25	48	32	25	39	35	19	47	24	40	23	27	22
<b>genre</b>	M	M	F	M	M	M	F	F	F	M	M	F	F	M
<b>diagnostic (DSM-IV-TR)</b>	schizo-phrénie-forme	schizo-phrénie	schizo-accetif	schizo-phrénie	psychose NoS	schizo-accetif	schizo-accetif	schizo-phrénie	schizo-accetif	schizo-phrénie	schizo-accetif	psychose NoS	schizo-accetif	psychose NoS
<b>durée maladie</b>	5	1	19	14	0	11	6	1	15	6	16	2	2	0
<b>pharmacothérapie</b>												ND		aucune
risperidone (mg/j)		0.2			2.5	6.5			2.5					
clozapine (mg/j)														
quetiapine (mg/j)	400		400					900		300				
fluphenazine (mg/j)														
olanzapine (mg/j)				15							20			
ziprasidone (mg/j)													40	
halopéridol (mg/j)							1							

Tableau IV.2 : Données de diagnostic et de traitement médicamenteux des patients schizophrènes participant à l'expérience IRMf TGTv2.

## IV.6 Acquisition des données

Les signaux IRMf ont été acquis avec un scanner Philips Achieva 3.0 Tesla MRI situé au University of British Columbia's MRI Research Centre. Chaque participant remplissait une feuille de dépistage où il notait s'il avait des implants et/ou, s'il avait des allergies ou si la personne était enceinte, etc. Aux vues des réponses à ce questionnaire, le technicien en charge du scanner ce jour-là décidait si le participant pouvait accéder au scanner.

La technique d'acquisition des images fonctionnelles était de type EPI-Bold, fondée sur les variations de la concentration en désoxy-hémoglobine en lien avec l'activité neuronale (effet BOLD : Blood Oxygen Level Dependent). La technique d'acquisition EPI (echo planar imaging) permet, en un seul temps de répétition (TR), une acquisition complète du cerveau grâce à la commutation ultra rapide des gradients magnétiques. Les paramètres de ces séquences utilisés sont les suivants : TR = 2500 ms, temps d'écho (TE) = 30 ms, angle de bascule = 90°, champ de vue = 240x240 mm<sup>2</sup>, matrice d'acquisition = 80x80 pixels, matrice de reconstruction = 128x128 pixels, taille des voxels = 3x3x3 mm<sup>3</sup>. Chaque acquisition comportait 36 coupes transversales de 3 mm d'épaisseur avec un gap de 1mm pondérées T2\*.

Un total de 440 images scans de l'ensemble du cerveau a été collecté (220 scans par session) sur une période de 19 minutes environ pour la première version de l'expérience. Dû à la réduction des conditions de repos et à la correction des temps ISI, le temps total de scanner pour la version finalisée de l'expérience a diminué à 7 minutes environ par session (environ 14min au total). Un total de 352 images scans de l'ensemble du cerveau (176 scans par session) a ainsi été acquis pour cette version de l'expérience.

L'acquisition d'un scan anatomique nécessaire pour recalibrer les images fonctionnelles dans un modèle de référence est réalisée avant le premier scan fonctionnel. Les paramètres d'acquisition de ces images sont les suivants : TR = 11 ms, TE = 4,6 ms, angle de bascule = 15°, champ de vue = 250x250 mm<sup>2</sup>, matrice 256x128 mm<sup>2</sup>, taille des voxels = 0,98x0,98x10 mm<sup>3</sup> permettant de recueillir 3 coupes sagittales de 10 mm d'épaisseur avec un gap de 10 mm pondérées en T1.

## IV.7 Analyse des données

### IV.7.1 Pré-Traitement des données

Dans un premier temps, les fichiers « logfiles » du logiciel Présentation où sont recueillis les temps d'acquisition des scans fonctionnels ont été transférés vers un fichier Excel. Il s'agissait de récupérer les instants des scans correspondant aux débuts de stimuli des différentes conditions. Les analyses statistiques effectuées après ces prétraitements ont été réalisées en utilisant comme régresseur le temps de début du stimulus.

Une valeur temporelle, exprimée en scans a été calculée pour chaque stimulus de l'expérience (stimuli expérimentaux, ISI, repos). Ainsi, à chaque participant était associé un total de 124 valeurs temporelles (60 stimuli expérimentaux, 60 ISI, 4 repos). Cette décomposition en conditions expérimentales permettait, par la suite, de pouvoir effectuer plusieurs modèles

expérimentaux (stimuli expérimentaux seulement, stimuli expérimentaux et repos seulement, stimuli expérimentaux, repos et ISI).

Parallèlement, les pré-traitements des images acquises ont été effectués avec le logiciel SPM5 sous Matlab 7.1. Avant tout pré-traitement, les images recueillies par le scanner ont été converties en fichiers adaptés au format du logiciel SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Les pré-traitements sont explicités en fonction de la première version de l'expérience. Ils ont été effectués de manière équivalente pour la deuxième version avec seulement un changement dans le nombre d'images scans (220 images pour la première version et 176 pour la deuxième).

#### Réorientation des images : modification de l'image originale

Il s'agissait dans un premier temps de réorienter les images d'un sujet par rapport à une image de référence (*template* T1, SPM5) pour remettre toutes les images du cerveau du sujet dans un espace commun. Pour un sujet, on a choisi une image parmi les 220 recueillies (usuellement la 110ème) dans la session. La réorientation de cette image a été effectuée en fonction de l'image *template* T1 de SPM5 puis les paramètres de celle-ci ont été appliqués aux 219 autres images. Ainsi toutes les images d'une même session suivaient les mêmes axes.

#### Réalignement des images : correction du mouvement inter images

Ensuite, il s'agissait de réaligner les images des deux sessions pour un même sujet en prenant une image moyenne de ce sujet. Le réalignement intra sujet a été accompli.

#### Recalage des images : normalisation dans un espace commun inter sujets

Enfin il s'agissait de recaler les images en inter sujets pour maximiser les correspondances entre les différents cerveaux. Une normalisation des images sur une image modèle (*template* MNI) a ainsi été effectuée pour replacer toutes les images dans un même espace. Les paramètres de normalisation spatiale utilisés ont été déterminés à l'aide des images fonctionnelles moyennes construites par le réalignement, pour chaque sujet et pour chaque session. Cela a donné des paramètres de normalisation différents pour chaque sujet qui appliqués aux images ont donné des images normalisées pour chaque sujet. On pouvait donc comparer les images de cerveau entre les sujets.

#### Lissage des images : réduction de la variabilité inter sujets

Le dernier prétraitement était un lissage des données pour enlever les grosses déformations inter individuelles. Il était important de ne pas trop lisser les données normalisées pour ne pas enlever trop d'informations. Un filtre gaussien passe-bas de 8x8x8 mm a été utilisé pour cet effet.

L'ensemble de ces prétraitements a été effectué en utilisant la méthode implémentée dans SPM5. Le résultat de ces prétraitements a donné une série temporelle de 220 images par session (pour les 220 scans) pour la première version et 176 images (176 scans) pour la version finalisée, pour chaque sujet, dans lesquelles les variations de la concentration en désoxy-hémoglobine ont ensuite été examinées pour identifier quels réseaux cérébraux étaient activés et à quelle intensité selon les deux conditions de l'expérience.

### IV.7.2 Analyse multivariée : cPCA

La majorité des expériences IRMf sont modélisées de façon à déterminer de quelle manière la présentation de stimuli amène des changements dans le signal BOLD. Dans cette perspective, les valeurs temporelles pourraient être considérées comme un ensemble de variables indépendantes et le signal BOLD (ou plus précisément les variations du signal BOLD) comme un ensemble de variables dépendantes. Une méthode combinant ces considérations est l'Analyse en Composantes Principales (ACP) contraintes (dite cPCA : *constrained Principal Component Analysis*; Takane, & Shibayama, 1991; Takane, & Hunter, 2001; Hunter, & Takane, 2002). Cette analyse multivariée intègre la régression linéaire et l'ACP dans un même cadre. La régression linéaire permet de contenir le signal BOLD aux conditions expérimentales en intégrant les données temporelles de chaque stimulus dans le modèle et l'ACP permet de regrouper les voxels du signal BOLD restreint dans un ou plusieurs réseaux fonctionnels (Woodward, Cairo *et al.*, 2006). Ces deux étapes sont respectivement appelées analyses externe et interne. Plus précisément, à l'aide d'une décomposition en valeurs singulières (ACP) des activations du signal BOLD, cette méthode dégage des images de réseaux neuronaux fonctionnels et permet la formation d'images (composantes) représentant le signal BOLD contraint aux scans s'effectuant autour d'un stimulus (régression linéaire), en utilisant tous les autres scans comme baseline (Woodward, 2010). Chaque composante extraite représente par conséquent un réseau de voxels inter-corrélés fonctionnellement.

La cPCA permet ainsi :

- la détermination de réseaux cérébraux fonctionnels (ou composantes) multiples impliqués dans une tâche
- l'estimation de la distribution des changements dans le signal BOLD associés à chaque scan autour d'un stimulus
- un test statistique de la fiabilité de la réponse hémodynamique associée aux composantes
- un test statistique du degré d'implication de chaque condition expérimentale dans chaque réseau fonctionnel (ou composante).

La figure ci-dessous illustre les différentes étapes de l'analyse.

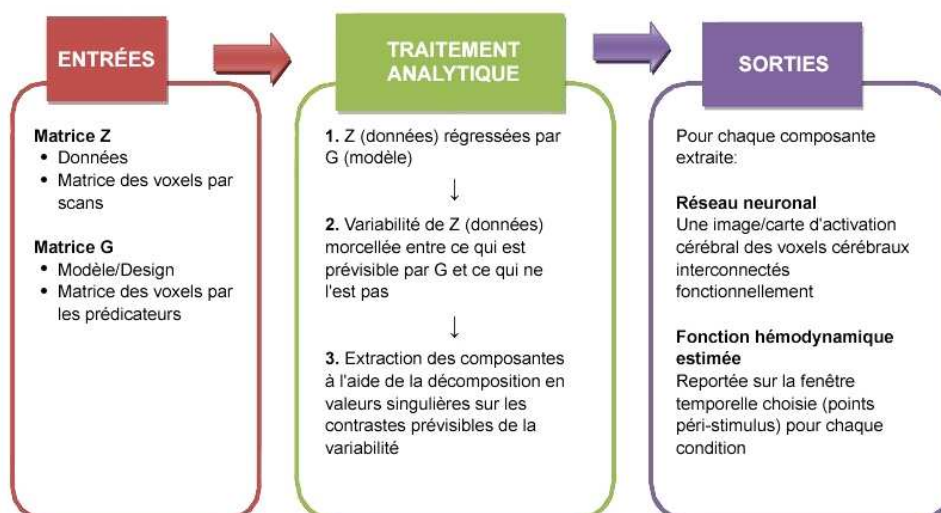


Figure IV.8 : Représentation des étapes de l'analyse cPCA (tirée du manuel d'utilisation de l'interface cPCA disponible sur <http://www.nitrc.org/projects/fmricpca>).



Cette analyse fait intervenir deux matrices d'entrée (voir figure IV.8) :

- la *matrice Z* qui contient pour tous les sujets (lignes) les activations de chaque voxel (colonnes) pour chaque scan pré-traité (pour la version pilote de l'expérience, on a X voxels par scan et 440 scans par sujet avec Y sujets ce qui donne une matrice de  $(440 \times Y, X)$ ).

- la *matrice G* qui contient les temps de présentation des stimuli des conditions expérimentales sur l'ensemble des scans (lignes) par rapport à des modèles FIR (*Finite Impulse Response* : réponse à impulsion finie) des réponses prédites du signal BOLD (colonnes). Les réponses prédites du signal sont égales au nombre de conditions (N) multipliées par le nombre de points péri-stimulus (M) fois le nombre de sujets (Y) (pour la version pilote de l'expérience, on a 440 scans par sujet avec Y sujets et N conditions, M points péri-stimulus par sujet donc on obtient une matrice de  $(440 \times Y, N \times M \times Y)$ ). Cette matrice est appelée la matrice de design.

Le modèle FIR correspond à la forme idéalisée de la réponse BOLD. Ce procédé calcule une estimation de l'amplitude de la réponse BOLD moyenne pour un nombre défini de points péri-stimulus. À l'inverse des approches de fonction de réponse hémodynamique (*Hemodynamic Response Function* : HRF) qui impose une forme au signal BOLD, la réponse FIR fait des hypothèses réduites sur la forme du signal (Metzak *et al.*, sous presse).

#### *Analyse externe*

Une régression linéaire multivariée est effectuée pour expliquer les variations du signal BOLD de Z par rapport au modèle présent dans G et différencier ce qui est prévisible à partir du modèle (c'est-à-dire à partir de la condition expérimentale correspondant à chaque scan), de ce qui ne l'est pas (voir figure IV.8).

$$Z = GC + E$$

La *matrice C* représente les poids de la régression spécifique aux conditions expérimentales (poids prédits, équivalents aux valeurs beta dans une régression). Dans cette équation, la matrice GC contient alors la variabilité de Z prédite par la matrice de design G, c'est-à-dire la variabilité dans Z prédite par une réponse BOLD idéalisée par rapport aux temps de présentation des stimuli. La matrice E représente la matrice des erreurs c'est-à-dire la matrice contenant ce qui n'est pas prévisible par les variables indépendantes (par le modèle expérimental).

#### *Analyse interne*

La deuxième étape consiste en l'application d'une ACP sur la matrice GC, autrement dit une extraction des composantes représentant un ou plusieurs réseaux de voxels activés et inter-corrélés fonctionnellement et en relation avec les stimuli expérimentaux et notamment les conditions expérimentales (voir figure IV.8). Cela se traduit par une décomposition en valeurs singulières de la variabilité d'activation prédite par la matrice GC.

$$UDV' = GC$$

Où U représente la matrice des vecteurs singuliers gauches (c'est-à-dire de  $GCG^T$ ), D, la matrice diagonale des valeurs singulières et V la matrice des vecteurs singuliers droits (c'est-à-dire de  $GC^TGC$ ). La matrice U est celle des scores des composantes : l'importance de la composante pour chaque combinaison sujet-scan. Dans la version actuelle de l'analyse cPCA, une rotation orthogonale et une multiplication par D sont effectuées sur V pour obtenir et utiliser la matrice VD : matrice des poids des composantes appliqués à GC pour obtenir les composantes. Chaque poids peut être vu comme la contribution de chaque composante à la

variance de GC. Cette matrice permet la visualisation des régions cérébrales impliquées dans chaque composante.

Pour interpréter ces composantes en fonction des conditions représentées dans G, une matrice P de poids prédictifs est générée. Ces poids représentent la contribution du signal BOLD prédit (colonnes de G) sur les réseaux représentés par les composantes. Ces poids servent ainsi à associer les composantes aux conditions expérimentales contenues dans G.

#### *Application à nos expériences*

L'analyse cPCA a été conduite à l'aide d'une interface graphique téléchargeable gratuitement sur <http://www.nitrc.org/projects/fmricpca>.

#### Matrices Z

Les matrices Z étaient tirées des images pré-traitées avec SPM5. Une image masque, spécifiant quelles sont les régions appartenant au cerveau et quelles sont celles correspondant aux os ou à de l'air, a été créée avec l'interface cPCA. Les voxels cérébraux inclus dans l'analyse étaient déterminés par ce masque.

#### *Version pilote*

Le masque créé par l'interface sur 15 sujets et sur 440 scans (220scans \* 2 sessions) détermina 59141 voxels. La matrice Z contenait ainsi 6600 (15\*440) lignes et 59141 colonnes.

#### *Version finalisée*

Le masque créé par l'interface sur 28 sujets et sur 352 scans (176 scans \* 2 sessions) détermina 54011 voxels. La matrice Z contenait ainsi 9856 (28\*352) lignes et 54011 colonnes.

Les matrices Z étaient ensuite normalisées (centrées sur zéro avec un écart-type de 1 sur chaque colonne et pour chaque sujet) pour s'assurer que tous les voxels de tous les sujets ont des variances standardisées.

#### Matrices G

La modélisation de la matrice G suit un jeu de modèles FIR qui estiment les changements du signal BOLD pour les scans correspondant à des stimuli par rapport à tous les autres scans. Pour chaque colonne de G, la valeur 1 était placée dans les lignes de G pour lesquelles l'amplitude du signal BOLD devait être estimée (valeurs de scans où un stimulus était présenté) et la valeur 0 était placée dans toutes les autres lignes. La fenêtre temporelle utilisée pour l'élaboration de ce jeu de modèles correspondait à [1 ; 8scan] x TR secondes après la présentation du stimulus. Dans notre expérience, le TR était de 2,5 secondes, les modèles estimaient donc le signal BOLD sur une période de 20 secondes, avec comme point de départ, le temps [scan 1] = 0 correspondant à la présentation du stimulus. Ceci a été décidé pour être en accord avec le temps de réponse hémodynamique moyen (cf. Houdé, Mazoyer, Tzourio-Mazoyer, 2002). Nous avons créé un jeu de 8 modèles FIR (voir figure IV.9) en insérant une combinaison de deux départs de courbes (correspondant aux débuts de présentation des stimuli) avec quatre durées différentes de stimulus. L'inspection empirique des valeurs de scans de début de stimuli a décidé le choix des départs de courbes et les durées de stimulus ont été choisies pour permettre la prise en compte de la variabilité inter-individuelle temporelle quant à la génération de pensée verbale. La matrice G avait ainsi 6600 lignes (15 sujets \* 440 scans) et 240 colonnes (8 temps péri-stimulus \* 2 conditions \* 15 sujets) pour la version pilote. Pour la version finalisée de l'expérience, la matrice

G contenait 9856 lignes (28 sujets \* 352 scans) et 448 colonnes (8 temps péri-stimulus \* 2 conditions \* 28 sujets).

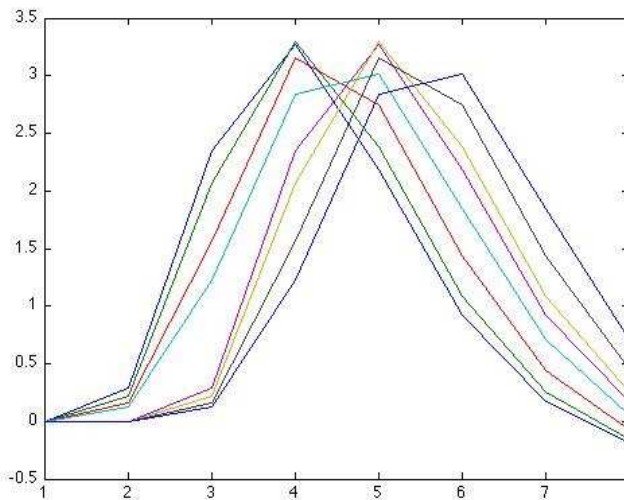


Figure IV.9 : Représentation graphique des modèles de réponse FIR utilisées pour la création de la matrice G.

### *Inférence statistique*

Pour chaque composante extraite, les poids prédictifs ont été calculés pour chaque point péri-stimulus (1-8), chaque condition et chaque sujet. Ces poids peuvent être interprétés comme l'importance de chaque composante pour chaque combinaison point péri-stimulus/sujet/scan. Ces valeurs peuvent être utilisées pour tester les effets des conditions expérimentales et comparer les groupes (Metzak *et al.*, sous presse). L'analyse effectuée était une ANOVA mixte avec comme facteurs intra-sujet le point péri-stimulus (7 niveaux : 2-8 scans après le début du stimulus, le premier point représente le scan de présentation du stimulus et correspond à une valeur de 0) et la condition (2 niveaux : GPV et ED). Le facteur inter-sujet était le facteur groupe (2 niveaux : contrôles vs. schizophrènes). Une correction de Greenhouse-Geisser sur le nombre de degrés de liberté a été appliquée lorsque la sphéricité n'était pas respectée. Par souci de lisibilité, les degrés de liberté reportés sont non corrigés. La valeur  $\eta^2$  sera parfois utilisée pour montrer l'influence d'une des conditions par rapport à l'autre, sur la RHD : une valeur élevée signifie que la variation observée est fortement expliquée par la condition. Les tests statistiques ont été effectués avec le logiciel SPSS 16.0. (<http://www.spss.com/fr/>).

### *Détermination des images et des clusters de voxels activés*

Les images cérébrales présentées dans ce manuscrit correspondent aux voxels du signal BOLD extrait représentant les 5% des poids prédictifs qui contribuent le plus aux composantes. La localisation anatomique des *clusters* activés a été déterminée grâce à l'atlas de Talairach et Tournoux (1988). Les coordonnées anatomiques des clusters fournies par cPCA sont celles de l'espace MNI (fournies dans les tableaux), elles ont par conséquent été converties en coordonnées Talairach par Matlab puis la localisation anatomique (régions corticales et aires de Brodmann) a été effectuée avec le logiciel Talairach Daemon (Research Imaging Center, University of Texas).

## IV.8 Résultats

### IV.8.1 Capacités cognitives

#### Version pilote

Le QI a été évalué avec l'Ammons Quick (Ammons, & Ammons, 1962), le KBIT-2 (Kaufman, & Kaufman, 1997) et le WTAR (The psychological corporation, 2001). Des tests Student ont été menés entre les groupes de participants (contrôles, schizophrènes) pour évaluer la différence de scores à ces tests. Le tableau IV.3 présente les scores à ces tests.

<b>Version pilote Scores moyens (et)</b>	<b>Contrôles</b>	<b>Patients</b>	<b>Différence (test Student, ddl=13)</b>
Quick	101,8 (7,21)	100,8 (6,57)	0,26; p=0,79
KBIT-2	110,50 (9,58)	98,6 (16,42)	1,79; p=0,96
WTAR	111,5 (6,50)	104,6 (6,78)	1,56; p=0,14

Tableau IV.3 : Scores des participants à l'expérience pilote (TGTv1) aux tests de QI.

L'ensemble des sujets possède des capacités cognitives similaires et suffisantes pour réaliser la tâche demandée.

#### Version finalisée

Les mêmes tests de QI ont été utilisés pour la version finalisée de l'expérience et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV.4.

<b>Version finalisée Scores moyens (et)</b>	<b>Contrôles</b>	<b>Patients</b>	<b>Différence (test Student, ddl=26)</b>
Quick	93 (18,22)	95 (10,63)	-0,354; p=0,73
KBIT-2	104,64 (10,26)	110,43 (12,65)	-1,329; p=0,19
WTAR	111,5 (5,99)	111,43 (14)	0,018; p=0,99

Tableau IV.4 : Scores des participants à l'expérience finalisée (TGTv2) aux tests de QI.

Comme pour la version pilote de l'expérience, les éventuelles différences d'activation cérébrale ne peuvent être dues à des différences dans les capacités cognitives des participants qui ont tous des capacités suffisantes pour effectuer la tâche.

### IV.8.2 Résultats phénoménologiques

Parmi les deux versions de l'expérience, un total de huit patients hallucinés (âge=29,12 ; e.t.=7,8) dans la semaine précédant la passation de l'expérience a été étudié. La symptomatologie de leurs hallucinations a été évaluée grâce aux items hallucinations du SSPI (Liddle *et al.*, 2002) et grâce au test PSYRATS (Haddock *et al.*, 1999) (cf. annexe III.2.3), ainsi que d'items extraits des questionnaires du protocole électromyographique. L'ensemble de ces données a été compilé avec le logiciel SPSS et les résultats sont exposés dans le chapitre V de ce manuscrit.

## IV.8.3 Résultats neuro-fonctionnels

### IV.8.3.1 Version pilote

L'analyse cPCA a permis l'extraction de six composantes représentant 44,24% de la variance prédite par G. Le nombre de composantes extraites peut être déterminé par deux facteurs : la pente de la représentation graphique des valeurs propres (voir figure IV.10 ; cette représentation graphique donne une image du pourcentage de la variance expliquée par chacune des composantes) et/ou l'effet significatif dans une ANOVA du facteur point péri-stimulus pour chaque composante (si cet effet n'est pas significatif, c'est que la composante n'est en aucune façon liée à une évolution du signal BOLD concomitante à la présentation des stimuli et donc à une réponse hémodynamique (RHD) aux stimuli et qu'il s'agit de bruit). Le graphe VI.10, représentant les valeurs propres classées par ordre décroissant en fonction de leur magnitude, montre un changement de pente entre la troisième et la quatrième valeur propre et un autre entre la sixième et la septième. Que ce soit pour l'extraction de trois ou de six composantes, l'effet des points péri-stimulus était significatif, il a alors été décidé de regarder six composantes c'est-à-dire six réseaux cérébraux fonctionnels.

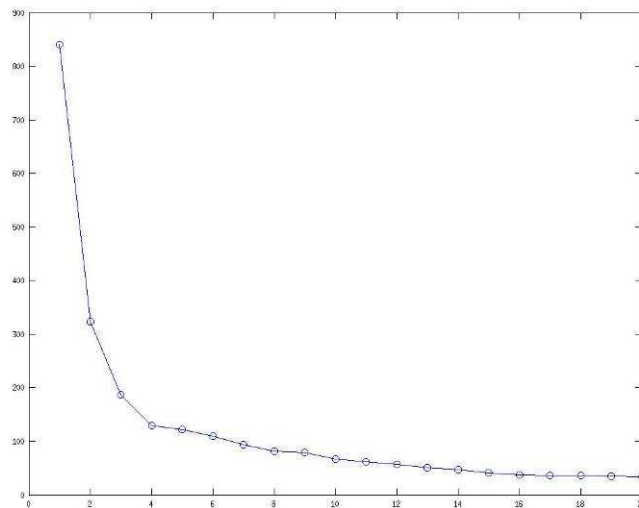


Figure IV.10 : Représentation graphique des valeurs propres en fonction de leur magnitude pour l'expérience pilote (TGTv1).

#### IV.8.3.1.1 Composante 1

La première composante, décrite dans le tableau IV.5, expliquait 12,79% de la variance prédite par G. Cette composante comprenait un réseau d'activations cérébrales incluant le cortex visuel bilatéral (aires de Brodmann (BA) 18, 19), les régions temporales bilatérales (BA 21, 22), et les régions frontales et précentrales bilatérales (BA 6, 8) (voir figure IV.11,A).

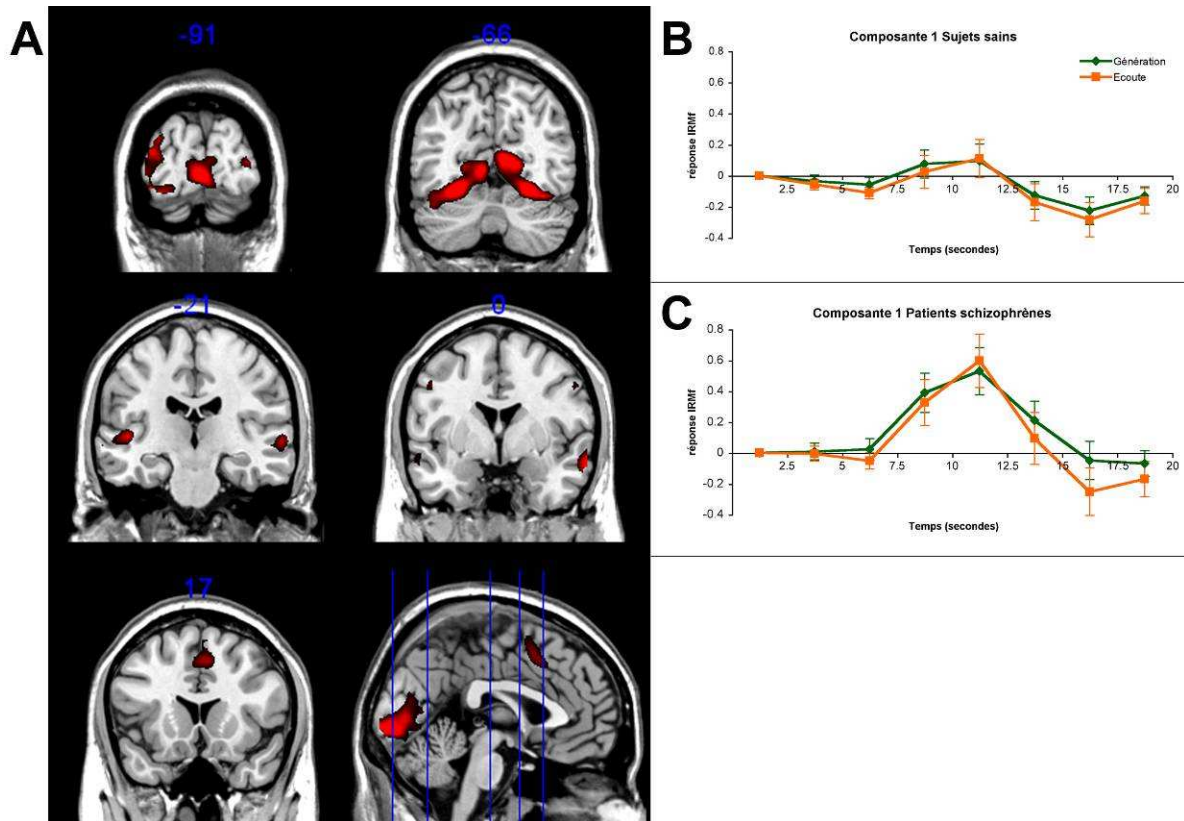


Figure IV.11 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1. B et C : Poids prédictifs moyens en fonction du temps de la composante 1 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

La composante 1 montrait un effet significatif du facteur point péri-stimulus ( $F(6,78)=18,79, p<0,001$ ). Aucun effets significatifs de la condition ( $F(1,13)=1,01, p=0,333$ ), du groupe ( $F(1,13)=3,62, p=0,079$ ), ainsi qu'aucune interaction (points péri-stimulus \* condition  $F(6,78)=0,77, p=0,471$ ; condition \* groupe  $F(1,13)=0,12, p=0,730$ ; point péri-stimulus \* condition \* groupe  $F(6,78)=0,28, p=0,753$ ) n'ont été mis en évidence. En revanche, une interaction significative entre les facteurs point péri-stimulus et groupe ( $F(6,78)=3,72, p<0,02$ ) a été observée. Cette interaction était très significative entre 7,5 et 10 secondes ( $F(1,13)=4,74, p<0,05$ ) et entre 13 et 17 secondes ( $F(1,13)=5,23, p<0,05$ ). Ceci montre que les taux d'augmentation et de réduction de la réponse hémodynamique (RHD) dans ces fenêtres respectives étaient différents entre les groupes (voir figure VI.11,B,C). Le pic d'activation de la RHD est en effet plus élevé chez les patients par rapport aux sujets sains quelle que soit la condition (voir figure IV.11,B,C). Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.11.

Les résultats pour cette composante peuvent s'interpréter comme l'implication générale des participants dans l'expérience. Les régions temporales et notamment le cortex auditif associatif, quand elles sont associées avec les régions occipitales et frontales prémotrices, seraient ainsi plus activées pour le groupe de patients schizophrènes, et ce quelle que soit la tâche. Ces observations seraient en faveur de l'hypothèse d'une hyper-temporalité latente (Hoffman, & McGlashan, 1997) chez les patients schizophrènes. Elles moduleraient cependant celle-ci dans le sens où l'hyper activation des régions temporales observée n'est pas

indépendante mais associée avec l'hyper-activation d'autres régions telles que le cortex visuel et les régions frontales prémotrices.

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1</i> : bilatéral					
Gyrus Fusiforme	2363	19	-33	-78	-15
Cuneus		18	12	-102	9
Gyrus Lingual		18	0	-90	-3
Gyrus Occipital Moyen		19	-33	-93	12
Gyrus Cingulaire Postérieur		30	9	-66	9
Gyrus Occipital Supérieur		18	-39	-90	-12
Gyrus Occipital Inférieur		19	-30	-93	21
<i>Cluster 2</i> : gauche					
Gyrus Temporal Supérieur	199	22, 42	-48	-21	3
Gyrus Temporal Moyen		21	-60	-9	-6
<i>Cluster 3</i> : droit					
Gyrus Temporal Moyen	172	21	66	-3	-12
Gyrus Temporal Supérieur		22	63	-21	0
<i>Cluster 4</i> : bilatéral					
Gyrus Frontal Médian	137	6	3	15	48
Gyrus Frontal Supérieur		6	-3	9	54
<i>Cluster 5</i> : droit					
Gyrus Frontal Moyen	57	8	54	6	42
<i>Cluster 6</i> : gauche					
Gyrus Précentral	15	6	-48	0	39

Tableau IV.5 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Tous les poids étaient positifs.

#### IV.8.3.1.2 Composante 2

La deuxième composante, décrite dans le tableau IV.6, expliquait 9,86% de la variance prédite par G. Elle comprenait un réseau d'activations cérébrales incluant des régions frontales gauches (BA 6, 8, 9, 10, 44, 46), des régions temporales inférieures et moyennes gauches (BA 20, 21), des régions pariétales gauches (BA 40), le gyrus lingual gauche (BA 18), le gyrus frontal inférieur droit (BA 47) et le cervelet (voir figure IV.12, A).

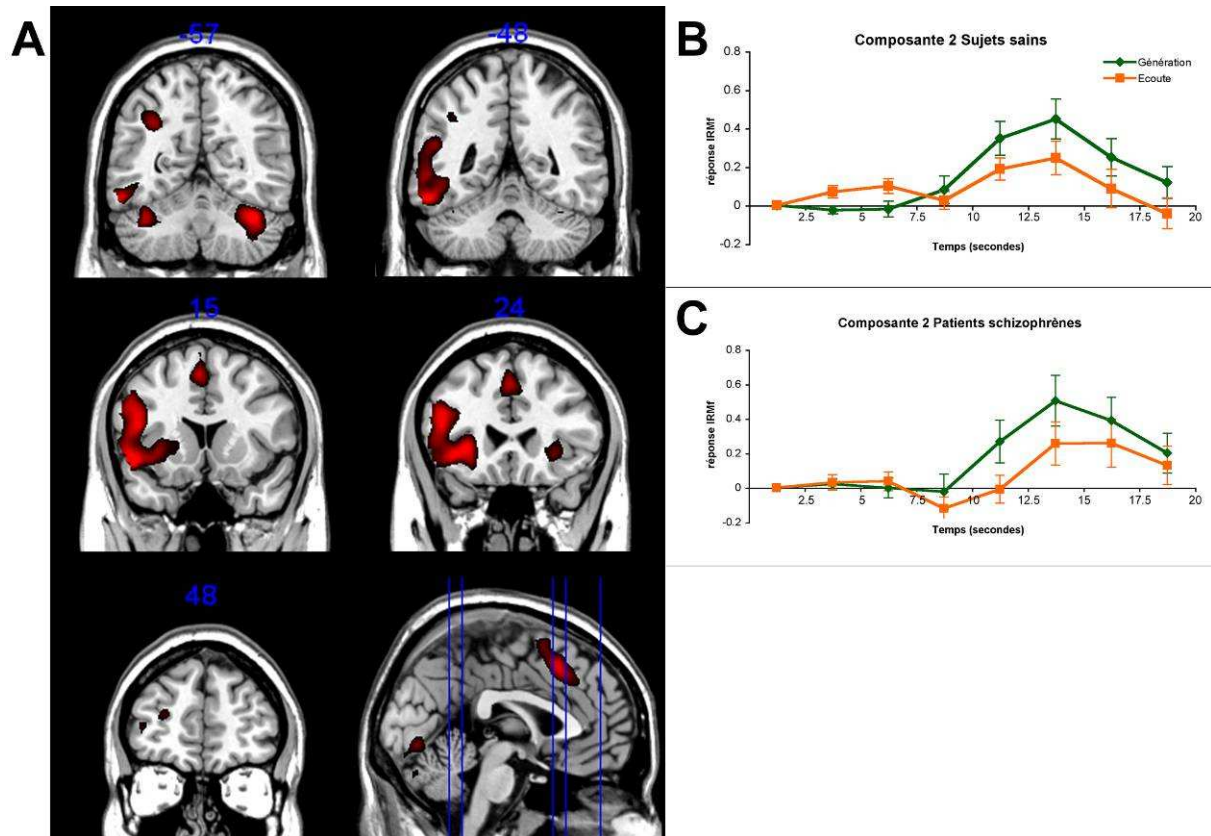


Figure IV.12 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2. B et C : Poids prédictifs moyens en fonction du temps de la composante 2 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Cette composante montrait un effet significatif du facteur point péri-stimulus ( $F(6,78)=16,52$ ,  $p<0,001$ ). Les effets de la condition ( $F(1,13)=4,04$ ,  $p=0,07$ ) et du groupe ( $F(1,13)=0,003$ ,  $p=0,96$ ) ainsi que toutes les interactions incluant le facteur groupe n'étaient pas significatifs (tous les valeurs de  $p>0,09$ ). Une interaction était significative entre les facteurs point péri-stimulus et condition ( $F(6,78)=6,16$ ,  $p<0,007$ ). Cette interaction était particulièrement significative dans la fenêtre [7,5 ; 12,5] secondes ( $F(1,13)=30,25$ ,  $p<0,001$  ;  $F(1,13)=13,09$ ,  $p<0,003$ ). La source de cette interaction est que les taux d'augmentation de la RHD étaient dépendants de la condition dans le sens où la pente de la RHD commençait plus tôt et était plus abrupte pour la condition de génération (GPV) par rapport à celle de la condition d'écoute (ED) quelque soit le groupe (voir figure IV.12 ; B & C). Malgré l'absence d'effet principal du facteur groupe ou d'interactions avec ce dernier (qui ne survit pas aux corrections de la violation de la sphéricité par la restriction Greenhouse-Geisser pour les degrés de liberté), on a tout de même constaté des interactions significatives entre point péri-stimulus et groupe pour les fenêtres temporelles entre [12,5 ; 17,5] secondes ( $F(1,13)=6,91$ ,  $p<0,02$  ;  $F(1,13)=7,77$ ,  $p<0,01$ ). Ceci signifie que le taux d'augmentation de la RHD était différent selon les groupes pour cette fenêtre et est causé par une pente de la RHD plus inclinée pour le groupe des patients schizophrènes par rapport aux sujets sains.



Ces résultats suggèrent que les régions frontales gauches sont plus activées pour la condition GPV que pour ED, ce qui est en accord avec la littérature sur la génération de phrases (Müller, *et al.*, 1997, cf. § IV.1). Ce réseau comprenant principalement les régions frontales gauche se superpose partiellement avec le réseau de tâche positive (Fox *et al.*, 2005). Les patients schizophrènes auraient alors une activité résiduelle qui durerait un peu plus longtemps que chez les sujets contrôles. Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.12.

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1</i> : gauche Gyrus Temporal Supérieur Gyrus Frontal Moyen Gyrus Frontal Inférieur	1224	38 6, 8, 46 9, 44	-48 -48 -45	15 30 15	-9 21 15
<i>Cluster 2</i> : droit Cervelet	623		36	-60	-30
<i>Cluster 3</i> : gauche Gyrus Temporal Inférieur Gyrus Temporal Moyen Lobule Pariétal Inférieur	514	20 21 40	-57 -60 -51	-48 -36 -48	-18 -3 21
<i>Cluster 4</i> : gauche Gyrus Frontal Médian Gyrus Frontal Supérieur	188	8 6	-3 0	18 9	48 63
<i>Cluster 5</i> : gauche Lobule Pariétal Inférieur	153	40	-33	-57	36
<i>Cluster 6</i> : gauche Cervelet	133		-39	-57	-30
<i>Cluster 7</i> : droit Gyrus Frontal Inférieur	61	47	30	24	-3
<i>Cluster 8</i> : gauche Gyrus Lingual	39	18	-3	-78	-6
<i>Cluster 9</i> : gauche Gyrus Frontal Moyen	13	10	-27	48	15

Tableau IV.6 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Tous les poids étaient positifs.

#### IV.8.3.1.3 Composante 3

La troisième composante, décrite dans le tableau IV.7, expliquait 7,29% de la variance prédite par G. Elle comprenait un réseau cérébral fonctionnel de désactivations principales dans les gyrus occipitaux inférieurs (BA 18, 19) gauches et moyens (BA 19) bilatéraux, dans les lobules pariétaux supérieurs bilatéraux (BA 7) et inférieurs droit (BA 40), dans le précuneus bilatéral (BA 19) et dans les gyrus postcentraux bilatéraux (BA 3,5,7) (voir figure IV.13,A).

Pour cette composante, on a observé un effet significatif du facteur point péri-stimulus ( $F(6,78)=9,15$ ,  $p<0,001$ ) mais d'aucun autre facteur : condition ( $F(1,13)=0$ ,  $p=0,99$ ), groupe ( $F(1,13)=1,86$ ,  $p=0,2$ ). Aucune interaction n'était significative (toutes les valeurs de  $p>0,42$ ). Cette composante représentait le cortex visuel et le cortex pariétal. Rappelons que pendant les temps inter-stimulus, les participants observaient des planètes en mouvement (cf. § IV.4.1.3) ce qui devait forcément impliquer les cortex visuel et pariétal. Le traitement de ces « entre-stimulus » pourrait alors se traduire par des désactivations dans ces régions quand on fait les

tâches. L'absence de différences entre les groupes et entre les conditions serait donc cohérente et attendue.

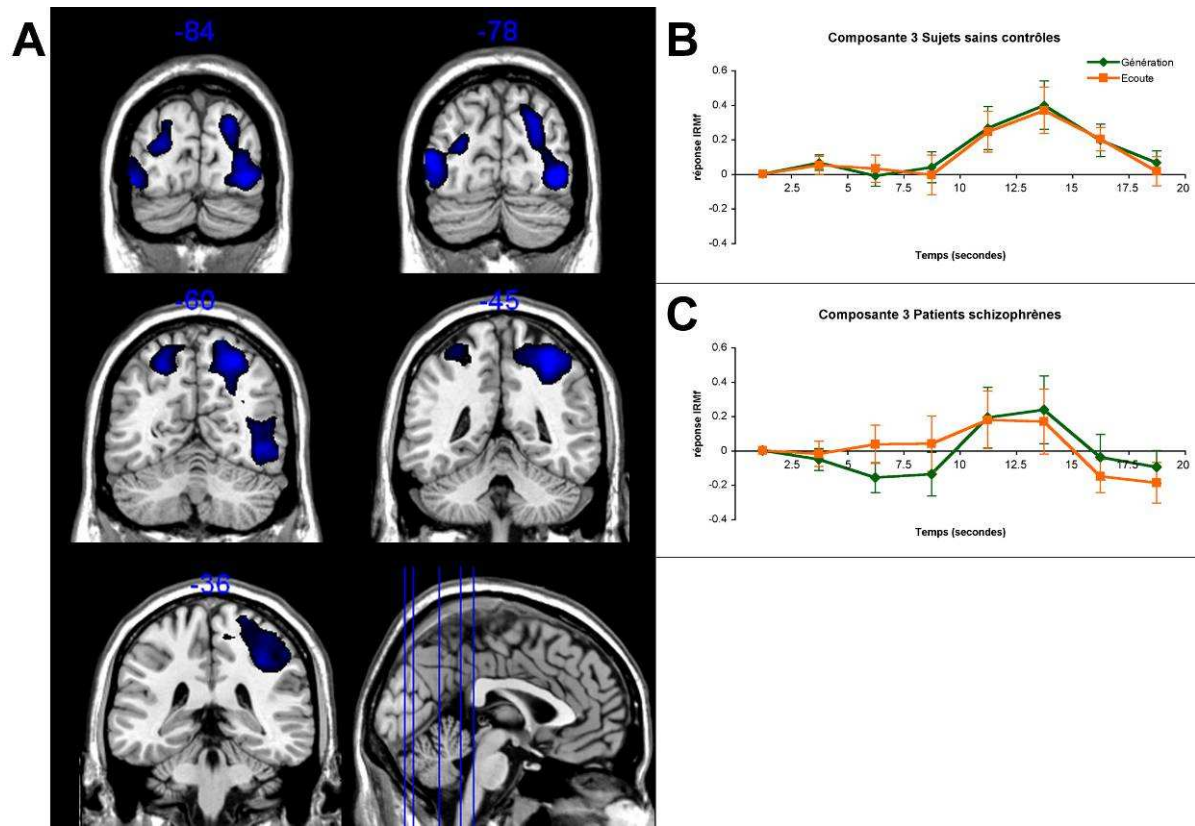


Figure IV.13 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3. B et C : Poids prédictifs moyens en fonction du temps de la composante 3 pour les sujets sains contrôlés (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids négatifs</i>					
<i>Cluster 1</i> : droit	2032		39	-78	-3
Gyrus Occipital Inférieur		19	33	-48	54
Lobule Pariétal Inférieur		40	27	-60	57
Lobule Pariétal Supérieur		7	24	-81	33
Precuneus		19, 31	45	-63	-6
Gyrus Temporal Moyen		37	15	-54	66
Gyrus Postcentral		2, 3, 7	9	-36	60
Gyrus Paracentral		6			
<i>Cluster 2</i> : gauche	615		-45	-75	6
Gyrus Occipital Moyen		19	-21	-93	0
Cuneus		17, 18	-45	-84	-6
Gyrus Occipital Inférieur		18	-21	-84	33
Precuneus	7, 19				
<i>Cluster 3</i> : gauche	305		-21	-66	57
Lobule Pariétal Supérieur		7	-30	-45	63
Gyrus Postcentral	3, 5, 7				

Tableau IV.7 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Tous les poids étaient négatifs.

#### IV.8.3.1.4 Composante 4

La quatrième composante, décrite dans le tableau IV.8, expliquait 6,50% de la variance prédite par G. Elle était associée à des activations cérébrales dans le cortex visuel bilatéral (BA 17, 18, 19, 23), dans les régions frontales médianes et précentrales gauches (BA 6) et dans le précuneus gauche (BA 19) (voir figure IV.14, A). Elle comprenait également des activations anti-corrélées dans les régions frontales moyennes bilatérales (BA 8), inférieures droites (BA 10, 47) et dans les régions temporales postérieures droites (BA 39) (voir figure IV.14, A).

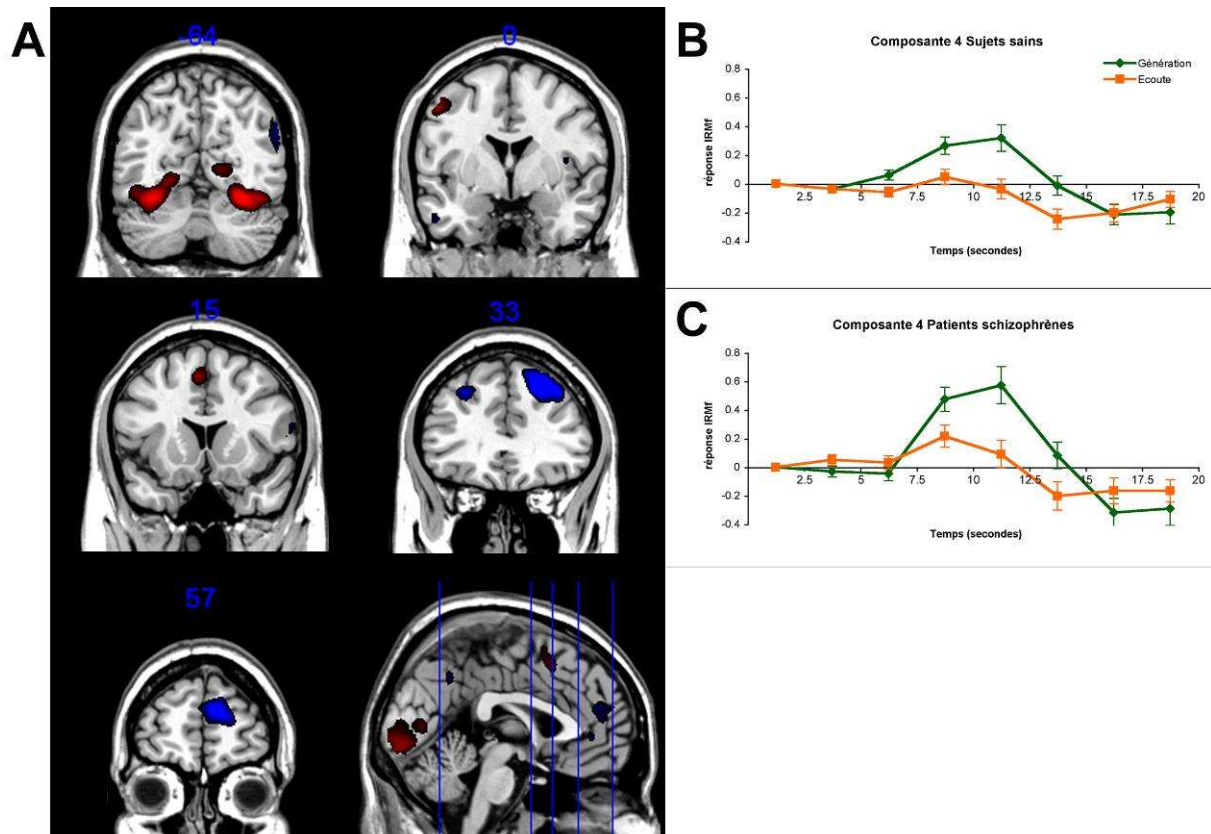


Figure IV.14 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4. B et C : Poids prédictifs moyens en fonction du temps de la composante 4 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Des effets significatifs du facteur point péri-stimulus ( $F(6,78)=25,88$ ,  $p<0,001$ ) et du facteur condition ( $F(1,13)=13,07$ ,  $p<0,003$ ) ont été observés. Une interaction entre ces deux facteurs a également été mise en évidence ( $F(6,78)=15,63$ ,  $p<0,001$ ). Celle-ci peut s'expliquer par une augmentation et une diminution de la RHD dépendante de la condition, spécifiquement sur l'intervalle [7,5 ; 17,5] secondes avec un pic d'activation à environ 12 secondes ( $F(1,13)=25,35$ ,  $p<0,001$  ;  $F(1,13)=9$ ,  $p<0,01$  ;  $F(1,13)=7,07$ ,  $p<0,02$  ;  $F(1,13)=71,78$ ,  $p<0,001$ ). La pente de la RHD est plus inclinée et le pic d'activation plus élevé dans la condition GPV ( $F(6,78)=34,72$ ,  $p<0,001$   $\eta^2=0,73$ ) ; par rapport à la condition ED ( $F(6,78)=8,69$ ,  $p<0,001$   $\eta^2=0,4$ ) (voir figure IV.14, B, C). L'effet de groupe ainsi que toutes les interactions incluant ce facteur n'étaient pas significatives (toutes les valeurs de  $p>0,15$ ). Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.14.

Les résultats pour cette composante montrent que la génération de pensée verbale de définition est associée avec la co-occurrence d'augmentations d'activations dans le cortex visuel (BA 18, 19), le cortex prémoteur (BA 6) et le précuneus gauche (BA 19) et de baisses d'activations dans les régions visuelles frontales (BA 8), préfrontales (BA 10) et dans les régions pariétales antérieures (BA 39) droites et peuvent être interprétés comme l'implication dans une tâche de manière générale (voir et effectuer quelque chose). L'absence de différence significative entre les groupes sur ce réseau cérébral suggère une attention portée à la tâche équivalente chez les patients schizophrènes par rapport au groupe de sujets sains.

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1</i> : bilatéral Gyrus Lingual Gyrus Occipital Moyen Cuneus	2267	17, 18, 19 18, 19 18, 23	30 -27 -12	-72 -81 -99	-15 -15 3
<i>Cluster 2</i> : gauche Gyrus Frontal Médian	39	6	-6	15	51
<i>Cluster 3</i> : gauche Gyrus Précentral	32	6	-51	0	48
<i>Cluster 4</i> : gauche Précuneus	13	19	-27	-72	39
<i>Poids Négatifs</i>					
Cluster 5 : droit Gyrus Frontal Moyen Gyrus Frontal Supérieur	257	8 9	24 21	33 48	45 36
Cluster 6 : droit Gyrus Frontal Médian	143	10	12	57	18
<i>Cluster 7</i> : gauche Gyrus Frontal Moyen	89	8	-24	21	48
Cluster 8 : droit Gyrus Frontal Inférieur	29	10, 47	45	36	-15
Cluster 9 : droit Gyrus Angulaire Gyrus Temporal Supérieur	27	39 39	54 54	-66 -63	30 21

Tableau IV.8 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.

#### IV.8.3.1.5 Composante 5

La cinquième composante, décrite dans le tableau IV.9, expliquait 4,17% de la variance prédite par G. Elle correspondait à un réseau impliquant des activations cérébrales comprenant des régions frontales gauches (BA 6, 9, 13, 44, 45, 47) et droites (BA 34) ainsi que des régions temporales supérieures et moyennes gauches (BA 21, 22) et impliquant également des activations anti-corrélées cérébrales dans des régions frontales médianes et antérieures bilatérales (BA 10, 32), des régions pariétales postérieures (BA 7, 23, 31) et des régions frontales moyennes droites (BA 8, 11) (voir figure IV.15, A).

Pour cette composante les facteurs point péri-stimulus ( $F(6,78)=12,99$ ,  $p<0,001$ ) et condition ( $F(1,13)=7,20$ ,  $p<0,02$ ) avaient un effet significatif. Une interaction significative entre ces facteurs a également été observée ( $F(6,78)=4,87$ ,  $p<0,02$ ). L'origine de cette interaction était

des augmentations d'amplitude de la RHD dans les intervalles [7,5 ; 12,5] secondes ( $F(1,13)=29,75, p<0,001$  ;  $F(1,13)=6,21, p<0,03$ ) et [15 ; 17,5] secondes ( $F(1,13)=8,65, p<0,01$ ) dépendantes de la condition : l'augmentation de la RHD est plus rapide pour la condition ED que pour la condition GPV et le maximum d'activation est plus important pour la condition ED ( $F(6,78)=12,10, p<0,001 \eta^2=0,48$ ) que pour la condition GPV ( $F(6,78)=5,59, p<0,001 \eta^2=0,3$ ) (voir figure IV.15, B & C). Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.15.

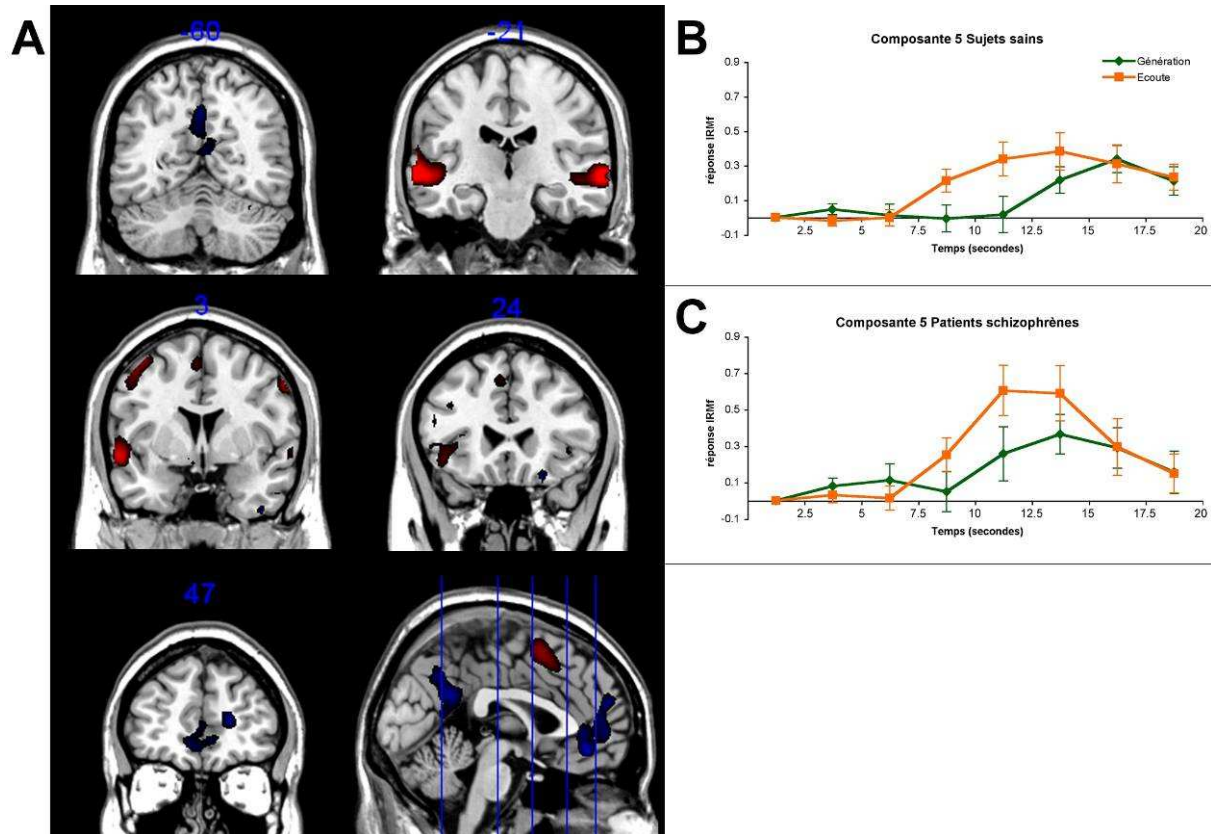


Figure IV.15 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 5. B et C : Poids prédictifs moyens en fonction du temps de la composante 5 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Les résultats pour cette composante suggèrent ainsi que le réseau du langage (production et perception) est associé à des augmentations d'activations significatives dans les régions temporales supérieures (BA 22, 41), dans les régions frontales gauches, notamment l'aire de Broca (BA 44, 45) et dans les régions prémotrices (BA 6) conjointement avec des activations cérébrales anti-corrélées dans les régions frontales antérieures (BA 10, 32) et dans les régions temporales postérieures (BA 7, 31). La différence de condition serait due au groupe de patients schizophrènes et à la différence de déroulement temporel des courbes pour les conditions. Les réductions d'activations dans les régions cingulaires antérieures et postérieures confirment l'existence d'un réseau par défaut qui se désactiverait lors de l'exécution d'une tâche (cf. § II.2.2.3). Les différences marginales observées entre les groupes pour la condition ED seraient probablement dues aux activations temporelles et suggèrent que lors de la perception auditive de définitions, les patients schizophrènes hyper-activeraient le réseau cérébral impliquant le réseau langagier et le réseau par défaut. A l'inverse des résultats d'autres études montrant une moindre

désactivation du réseau par défaut chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains (Garrity *et al.*, 2007 ; Zhou *et al.*, 2007), nos résultats suggèrent que le réseau par défaut se désactiverait alors plus chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains.

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1</i> : gauche Gyrus Temporal Supérieur Gyrus Frontal Inférieur Insula Gyrus Précentral	1176	22, 38, 41 44, 45, 47 13 44	-66 -42 -33 -45	-21 24 21 15	0 -3 12 9
<i>Cluster 2</i> : droit Gyrus Temporal Supérieur Gyrus Temporal Moyen	427	21, 22 21	66 63	-21 -12	-3 -9
<i>Cluster 3</i> : gauche Gyrus Frontal Supérieur	193	6	0	12	57
<i>Cluster 4</i> : gauche Gyrus Précentral Gyrus Frontal Moyen	180	6 6	-48 -39	0 3	54 60
<i>Cluster 5</i> : droit Cervelet	43		42	-66	-30
<i>Cluster 6</i> : droit Gyrus Frontal Moyen	34	6	57	3	42
<i>Cluster 7</i> : gauche Gyrus Frontal Moyen	15	9	-39	27	30
<i>Poids Négatifs</i>					
<i>Cluster 8</i> : bilatéral Gyrus Frontal Médian Gyrus Cingulaire Antérieur	488	10 32	-6 21	42 45	-9 9
<i>Cluster 9</i> : bilatéral Gyrus Cingulaire Postérieur Précuneus	281	23, 31 7, 31	0 0	-54 -60	27 39
<i>Cluster 10</i> : droit Gyrus Frontal Moyen	27	11	24	27	-18
<i>Cluster 11</i> : droit Gyrus Frontal Moyen	16	8	24	36	45
<i>Cluster 12</i> : gauche Précuneus	13	31	-12	-63	18
<i>Cluster 13</i> : droit Cervelet	12		12	-48	-48

Tableau IV.9 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 5 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.

#### IV.8.3.1.6 Composante 6

La sixième composante, décrite dans le tableau IV.10, expliquait 3,63% de la variance prédite par G. Cette composante comprenait un réseau d'activations cérébrales incluant le cortex auditif bilatéral (BA 21, 22, 41) et des régions occipitales bilatérales (BA 18, 19) (voir figure IV.16, A). Elle comprenait aussi un réseau d'activations cérébrales anti-corrélées incluant essentiellement des régions frontales supérieures (BA 6, 8, 9) et médianes (BA 10, 11) bilatérales (voir figure IV.16, A).

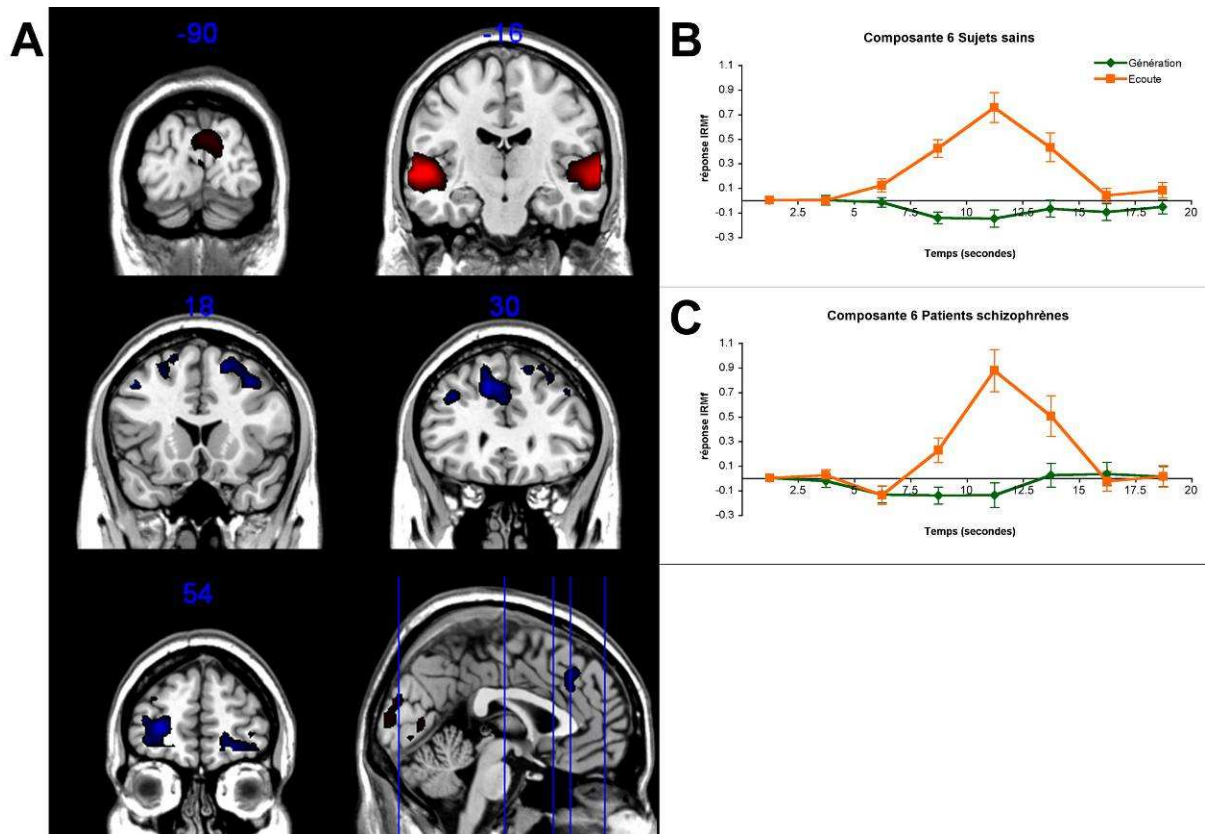


Figure IV.16 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 6. B et C : Poids prédictifs moyens en fonction du temps de la composante 6 pour les sujets sains contrôles (B) et pour les patients schizophrènes (C). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Des effets significatifs des facteurs point péri-stimulus ( $F(6,78)=17,49$ ,  $p<0,001$ ) et condition ( $F(1,13)=41,55$ ,  $p<0,001$ ) ont été observés. L'effet de groupe ainsi que toutes les interactions incluant ce facteur n'étaient pas significatives (toutes les valeurs de  $p>0,13$ ). Une interaction significative entre les facteurs point péri-stimulus et condition a également été observée ( $F(6,78)=29,61$ ,  $p<0,001$ ). L'origine de cette interaction était causée par l'existence d'une RHD en condition ED ( $F(6,78)=32,36$ ,  $p<0,001$ ) alors que la RHD semble quasi-nulle en condition GPV ( $F(6,78)=2,53$ ,  $p=0,08$ ) (voir figure IV.16, B & C). De plus cette interaction était fortement significative dans l'intervalle [7,5 ; 17,5] secondes ( $F(1,13)=51,63$ ,  $p<0,001$ ;  $F(1,13)=22,3$ ,  $p<0,001$ ;  $F(1,13)=57,16$ ,  $p<0,001$ ;  $F(1,13)=21,94$ ,  $p<0,001$ ) ce qui reflète des vitesses et proportions d'augmentations différentes selon les conditions. Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.16.

Dans cette composante, on peut constater que les activations du cortex auditif bilatéral liées à des désactivations des régions frontales et prémotrices sont essentiellement associées à la condition ED. A la différence de la composante 5 qui montrait des activations, néanmoins plus faibles, des régions auditives lors de la condition GPV, les poids prédictifs principalement négatifs de cette condition dans la composante 6 suggère que le réseau combinant l'activation des aires temporeles et les désactivations des aires frontales et prémotrices est spécifiquement dédié à la perception auditive. L'absence de différences entre les groupes suggère que ce réseau fonctionne de manière équivalente chez les patients schizophrènes et chez les sujets sains.

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1</i> : gauche Gyrus Temporal Supérieur Gyrus Temporal Transverse	1027	13, 22 41	-57 -42	-15 -33	0 9
<i>Cluster 2</i> : droit Gyrus Temporal Supérieur Gyrus Temporal Transverse Gyrus Temporal Moyen Gyrus Parahippocampal	749	21, 22 41 21 19	60 42 57 33	-9 -27 3 -42	-3 9 -24 -3
<i>Cluster 3</i> : bilatéral Cuneus	189	18, 19	6	-90	24
<i>Cluster 4</i> : bilatéral Gyrus Lingual	57	18	6	-75	0
<i>Cluster 5</i> : droit Cervelet	19		18	-60	-15
<i>Poids Négatifs</i>					
<i>Cluster 6</i> : bilatéral Gyrus Frontal Médian Gyrus Frontal Supérieur Gyrus Frontal Moyen	345	8 6, 8, 9 8, 9	-12 18 36	30 21 18	42 57 45
<i>Cluster 7</i> : gauche Gyrus Frontal Supérieur Gyrus Frontal Moyen	210	10 10	-24 -39	57 48	6 18
<i>Cluster 8</i> : gauche Gyrus Frontal Supérieur Gyrus Frontal Moyen	102	6 6, 8	-21 -24	12 15	60 51
<i>Cluster 9</i> : droit Gyrus Frontal Moyen Gyrus Frontal Supérieur Gyrus Frontal Médian	74	11 10, 11 10	24 15 18	51 60 60	-9 -6 3
<i>Cluster 10</i> : gauche Gyrus Frontal Moyen Gyrus Précentral	58	9 9	-36 -45	24 18	36 42
<i>Cluster 11</i> : droit Gyrus Frontal Moyen	28	46	45	39	24
<i>Cluster 12</i> : gauche Gyrus Frontal Inférieur	21	9, 44	-54	3	33

Tableau IV.10 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 6 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.

#### IV.8.3.1.7 Synthèse

En résumé, l'extraction de six composantes a montré qu'il existait des différences entre les groupes pour les composantes 1, 2 et 5. La différence présente dans la composante 2 pourrait s'expliquer par un effort demandé pour l'exécution de la tâche plus important pour les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains : ils mettaient probablement plus de temps à générer mentalement une définition. Ceci est en accord avec les études montrant des temps de réaction plus longs (Nuechterlein, 1977) et des demandes de capacités cognitives plus importantes pour les patients schizophrènes comparés à des sujets sains. Les différences observées dans les composantes 1 et 5 concernaient principalement les régions auditives temporales et les régions cingulaires antérieures dorsales et se traduisaient par une hyper-activité de ses régions chez les patients schizophrènes et ce quelle que soit la condition (composante 1). Le réseau de la composante 5 impliquait aussi d'autres régions du réseau par défaut. Ces résultats suggèrent qu'une hyper-activité dans un réseau impliquant les régions temporales supérieures et les



régions cingulaires antérieures dorsales pourrait être présente dans la schizophrénie, et que cette hyper-activité temporale et cingulaire s'associerait avec une hyper-désactivation du réseau par défaut quand on perçoit de la parole (composante 5). Quand les régions cingulaires antérieures n'interagissent pas avec le cortex temporal auditif (composante 6), ce réseau est purement spécifique à l'écoute langagière et ne différerait pas entre les groupes.

#### **IV.8.3.2 Version finalisée**

L'analyse cPCA appliquée à la deuxième version de l'expérience a permis l'extraction de quatre composantes pertinentes par rapport au signal BOLD estimé et expliquant 40,14% de la variance prédite par G. De la même manière que pour l'expérience pilote (cf. § IV.8.3.1), le nombre de composantes extraites a été déterminé à l'aide de la représentation graphique des valeurs propres ci-dessous (voir figure IV.17) et confirmé par les effets significatifs dans l'ANOVA du facteur point péri-stimulus pour chaque composante. Que ce soit pour l'extraction de trois ou de quatre composantes, l'effet des points péri-stimulus était significatif, il a alors été décidé de regarder quatre composantes c'est-à-dire quatre réseaux cérébraux fonctionnels.

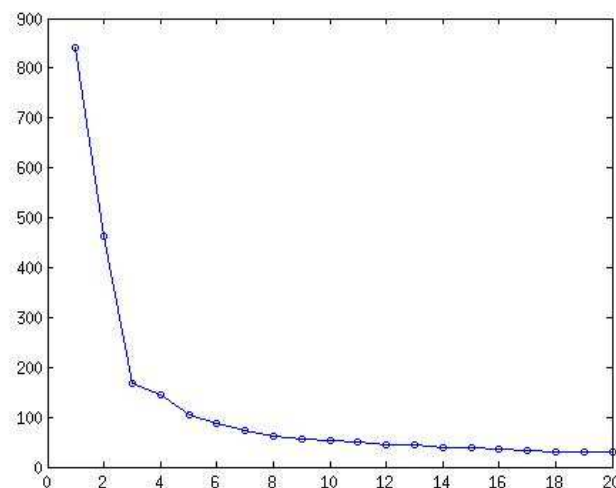


Figure IV.17 : Représentation graphique des valeurs propres en fonction de leur magnitude de l'expérience finalisée (TGTv2).

##### **IV.8.3.2.1 Composante 1**

La première composante représentait 16,98% de la variance prédite par G et comprenait un réseau cérébral d'activations dans les gyrus temporaux supérieurs (BA 22) et moyens (BA 21) bilatéralement, dans les gyrus fusiformes (BA 19) bilatéraux et dans le cervelet (voir tableau IV.11 et figure IV.18, A).

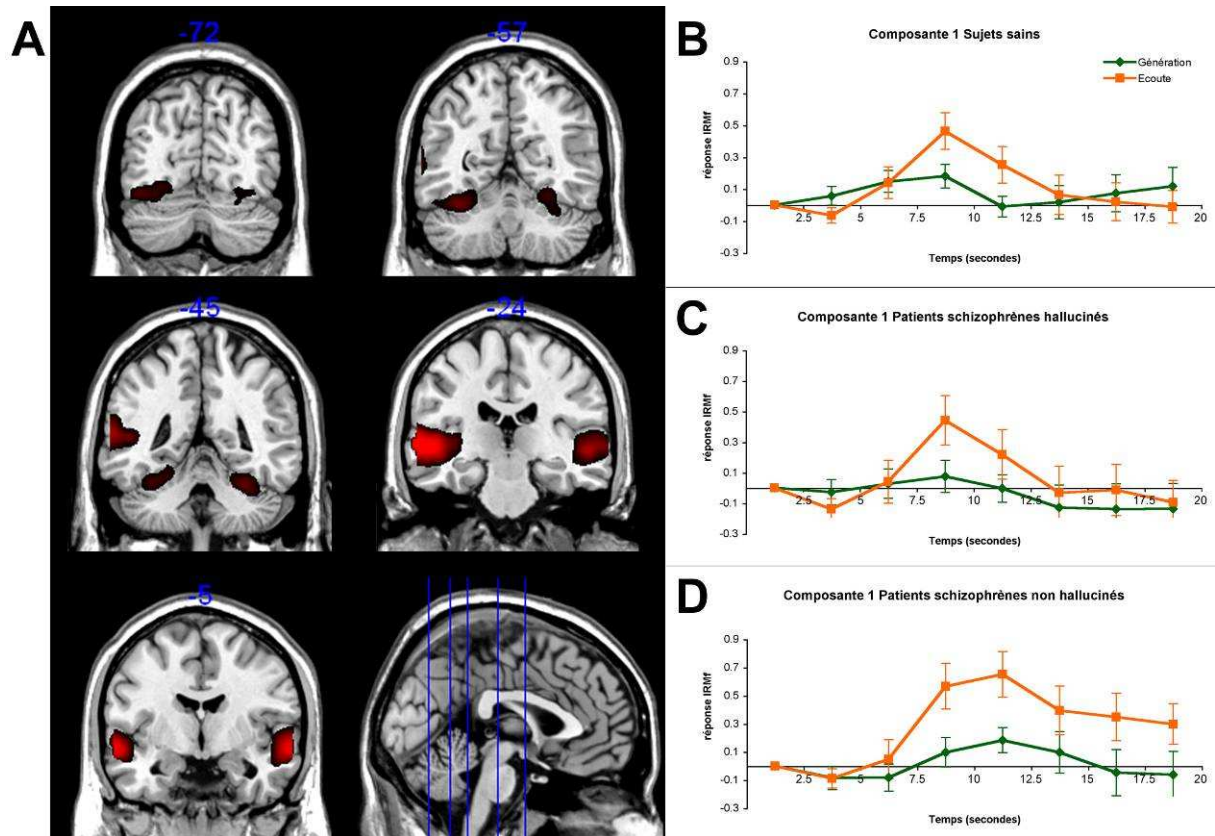


Figure IV.18 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 1 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Cette composante montrait un effet principal significatif du facteur point péri-stimulus ( $F(6,150)=10,94, p<0,001$ ). Aucun autre effet principal de facteur n'était significatif : condition ( $F(1,25)=3,97, p=0,057$ ) ; groupe ( $F(2,25)=1,38, p=0,27$ ). A propos des interactions, seule celle entre les facteurs point péri-stimulus et condition s'est révélée significative ( $F(6,150)=3,75, p<0,03$ ). Cette interaction était fortement significative dans les intervalles [7,5 ; 10] secondes ( $F(1,25)=31,73, p<0,001$ ) et [12,5 ; 15] secondes ( $F(1,25)=5,69, p<0,02$ ) et pouvait s'expliquer par des taux d'augmentation et de diminution d'activations dans la RHD cohérents uniquement avec la condition d'écoute de définitions ( $F(6,150)=11,03, p<0,01$ ) par rapport à celle de génération de pensée verbale ( $F(6,150)=1,27, p<0,29$ ) et ce quel que soit le groupe de participants. Ceci est concordant avec les activations cérébrales observées des gyri temporaux supérieurs et moyens, correspondant aux substrats de la perception auditive langagière (Démonet *et al.*, 2005, cf. chapitre I). Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.18.

Les activations visuelles en association avec ces régions réfèrent à la présentation des stimuli sur un écran en même temps que l'écoute de définitions se produit. L'absence d'effet du facteur groupe suggère que les patients schizophrènes activent leur cortex auditif de manière équivalente aux sujets sains et corrobore les résultats de la littérature montrant des activations normales de ce dernier lors de la perception auditive de sons ou de parole chez les patients schizophrènes hallucinés et non hallucinés (Dye *et al.*, 1999 ; Spence *et al.*, 2000 ; Dollfus *et al.*, 2008).

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1 : gauche</i>					
Gyrus Temporal Supérieur	1100	22	-63	-24	0
Gyrus Temporal Moyen		21	-60	-6	-6
<i>Cluster 2 : droit</i>					
Gyrus Temporal Moyen	882	21	60	-3	-9
Gyrus Temporal Supérieur		22	54	-15	0
<i>Cluster 3 : gauche</i>					
Cervelet	407		-33	-57	-21
Gyrus Fusiforme		19, 37	-42	-72	-15
<i>Cluster 4 : droit</i>					
Cervelet	288		30	-45	-24
Gyrus Fusiforme		19	27	-66	-12

Tableau IV.11 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 1 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient tous positifs.

#### IV.8.3.2.2 Composante 2

La deuxième composante représentait 9,45% de la variance prédite par G. Elle était illustrée par un réseau fonctionnel cérébral incluant des activations dans le cortex occipital bilatéral (BA 18, 19) et le lobule pariétal supérieur gauche (BA 7) et des désactivations dans les gyri cingulaires antérieurs (BA 32) bilatéraux (voir tableau IV.12 et figure IV.19, A).

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1 : droit</i>					
Gyrus Occipital Inférieur	1344	18	39	-87	-9
Cervelet			33	-60	-21
Gyrus Occipital Moyen		19	30	-93	3
Gyrus Fusiforme		19	36	-69	-15
<i>Cluster 2 : gauche</i>					
Gyrus Occipital Moyen	1273	18	-33	-90	-6
Gyrus Occipital Inférieur		19	-42	-81	-12
Cervelet			-33	-60	-18
<i>Cluster 3 : gauche</i>					
Lobule Pariétal Supérieur	15	7	-30	-60	51
<i>Poids Négatifs</i>					
<i>Cluster 4 : bilatéral</i>					
Gyrus Cingulaire Antérieur	62	32	0	45	-6

Tableau IV.12 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.

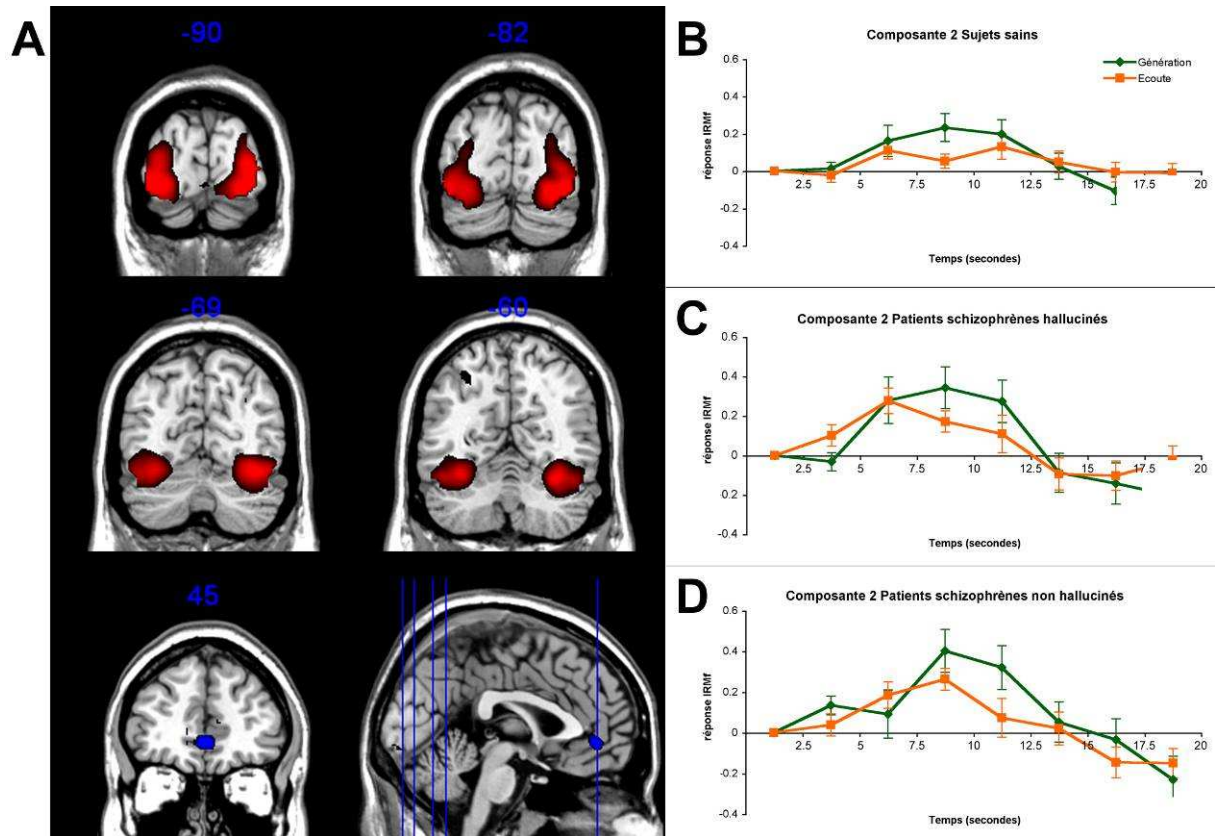


Figure IV.19 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 2. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 2 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Cette composante montrait un effet significatif du facteur point péri-stimulus ( $F(6,150)=28,59, p<0,001$ ). Les autres effets principaux des facteurs n'étaient pas significatifs : condition ( $F(1,25)=0,35, p=0,56$ ) ; groupe ( $F(2,25)=0,10, p=0,89$ ). Deux interactions entre le facteur point péri-stimulus et les facteurs respectifs condition ( $F(6,150)=3,87, p<0,01$ ) et groupe ( $F(12,150)=2,18, p<0,05$ ) étaient cependant significatives. Les autres interactions n'étaient pas significatives (toutes les valeurs de  $p>0,56$ ). L'interaction entre les points péri-stimulus et la condition était particulièrement significative dans les intervalles [7,5 ; 10] secondes ( $F(1,25)=9,14, p<0,006$ ) et [12,5 ; 15] secondes ( $F(1,25)=7,09, p<0,01$ ). Les amplitudes d'activations dans la RHD étaient plus importantes en condition de génération de pensée verbale par rapport à celle d'écoute de phrases, quel que soit le groupe (voir figure IV.19 B, C, D). La deuxième interaction était spécifiquement significative pour la fenêtre [7,5, 10] secondes ( $F(2,25)=5,47, p<0,01$ ) et pouvait s'expliquer par des décours temporels d'activation dans la RHD différents selon les groupes, quelle que soit la condition : patients schizophrènes non hallucinés ( $F(6,36)=11,65, p<0,001, \eta^2=0,66$ ) ; patients schizophrènes hallucinés ( $F(6,36)=9,10, p<0,002, \eta^2=0,6$ ) et sujets contrôles ( $F(6,78)=8,58, p<0,001, \eta^2=0,4$ ). Il semblerait que le groupe des patients schizophrènes non hallucinés ait un pic d'activation plus élevé et pointu par rapport aux autres groupes et ce quelle que soit la condition (voir figure IV.19 B, C, D). Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.19.

Cette composante représentait majoritairement les activations du cortex visuel, que l'on peut associer à la présentation visuelle des stimuli. Ces régions cérébrales seraient alors davantage recrutées lors de la condition de génération de pensée verbale où, à cause de l'effort de génération demandé, les participants, et spécialement les patients schizophrènes, doivent sans doute faire plus attention aux stimuli présentés que lors de la condition d'écoute de définitions où ils écoutent passivement les définitions. L'attention portée au stimulus est caractérisée par les activations dans le lobe pariétal supérieur et par les désactivations dans le gyrus cingulaire antérieur, région faisant partie du réseau par défaut (Corbetta, & Shulman, 2002 ; Fox *et al.*, 2005).

#### IV.8.3.2.3 Composante 3

La troisième composante expliquait 7,69% de la variance prédite par G. Elle comprenait un réseau d'activations cérébrales incluant les gyri temporaux moyen droit (BA 21) et supérieur gauche (BA 21) ainsi que l'insula gauche (BA 13). Cette composante comprenait également un réseau de activations anti-corrélées cérébrales incluant les gyri frontaux moyens (BA 6, 8, 9), supérieurs (BA 6, 8) et médians (BA 6, 9) bilatéraux, les gyri post-centraux (BA 5) bilatéraux et les régions pariétales postérieures bilatérales (BA 7, 40) principalement (voir tableau IV.13 et figure IV.20, A).

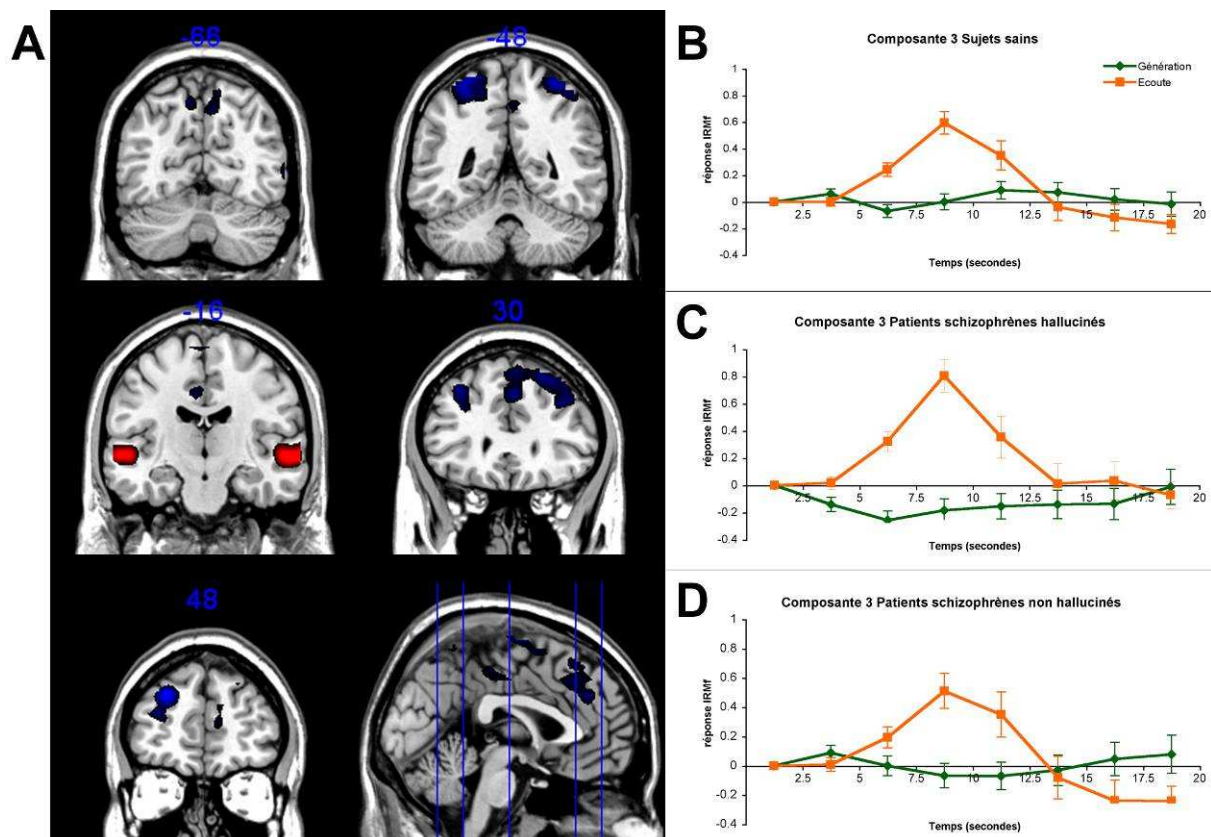


Figure IV.20 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 3 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Cette composante montrait des effets significatifs des facteurs point péri-stimulus ( $F(6,150)=18,28, p<0,001$ ) et condition ( $F(1,25)=8,09, p<0,009$ ). L'interaction entre ces deux facteurs était également significative ( $F(6,150)=25,99, p<0,001$ ). Elle l'était particulièrement pour la fenêtre temporelle [2,5, 15] secondes et pouvait s'expliquer par des taux d'augmentation d'activations dans la RHD différents entre les conditions. Plus spécifiquement, on pouvait observer que la condition d'écoute de définitions était mieux représentée par ce réseau ( $F(6,150)=34,38, p<0,001$ ) que celle de génération de pensée verbale ( $F(6,150)=1,42, p<0,25$ ), pour laquelle la RHD n'était en fait pas pertinente. La pente d'activation de la RHD était plus inclinée pour la condition ED par rapport à celle absente de la condition GPV (voir figure IV.20, B, C, D). L'effet principal du facteur groupe ainsi que les interactions entre les facteurs condition et groupe et entre les trois facteurs n'étaient pas significatifs (toutes les valeurs de  $p>0,15$ ). Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.20.

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1</i> : droit Gyrus Temporal Moyen	286	21	57	-18	-3
<i>Cluster 2</i> : gauche Gyrus Temporal Supérieur Insula	263	21 13	-57 -42	-15 -33	-3 6
<i>Poids Négatifs</i>					
<i>Cluster 3</i> : bilatéral Gyrus Frontal Moyen Gyrus Frontal Supérieur Gyrus Frontal Médian	1081	6, 8, 9 6, 8 6, 9	-24 -6 3	-3 -6 30	63 69 39
<i>Cluster 4</i> : gauche Gyrus Frontal Supérieur Gyrus Frontal Moyen	320	8, 10 8, 9, 10	-24 -33	48 30	30 42
<i>Cluster 5</i> : gauche Gyrus Postcentral Lobule Pariétal Supérieur Précuneus Lobule Pariétal Inférieur	281	5, 7 7 7 40	-30 -30 -18 -51	-48 -60 -48 -42	63 63 60 54
<i>Cluster 6</i> : droit Gyrus Postcentral Précuneus Lobule Pariétal Supérieur	242	5 7 7	33 12 12	-48 -57 -72	66 63 57
<i>Cluster 7</i> : bilatéral Gyrus Cingulaire Lobule Paracentral Précuneus	86	24 31 7	-6 -3 3	-18 -24 -48	39 45 51
<i>Cluster 8</i> : gauche Précuneus	35	7	-6	-72	51
<i>Cluster 9</i> : droit Gyrus Temporal Moyen	21	37	57	-69	6
<i>Cluster 10</i> : droit Lobule Pariétal Inférieur	19	40	45	-54	36
<i>Cluster 11</i> : gauche Gyrus Temporal Moyen	17	19	-51	-78	12
<i>Cluster 12</i> : gauche Gyrus Frontal Médian Gyrus Frontal Supérieur	12	10 9	12 12	48 48	12 24
<i>Cluster 13</i> : droit Gyrus Cingulaire Antérieur	10	32	6	12	42

Tableau IV.13 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 3 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.

Les résultats de cette composante montrent que la perception auditive langagière, en plus de ces substrats cérébraux typiques tels que les gyri temporaux supérieurs et moyens, est également associée à des désactivations cérébrales dans les cortex prémoteurs et dans les régions somato-sensorielles et suggèrent que les participants n'ont pas effectué la tâche de génération lors de la condition d'écoute. L'ensemble des participants active le réseau composé des activations dans les gyri temporaux et de désactivations dans les gyri somato-sensoriels et prémoteurs de manière équivalente pour la condition d'écoute de définitions uniquement. Malgré l'absence de significativité, il semblerait néanmoins que le groupe de patients schizophrènes hallucinés ait un pic d'activation plus élevé que les autres groupes reflétant probablement une sur-activation de ce réseau pour ce groupe.

#### IV.8.3.2.4 Composante 4

Enfin, la quatrième composante expliquait 6,17% de la variance expliquée par G. Elle comprenait un réseau d'activations cérébrales incluant les gyri frontaux inférieurs (BA 45, 47) et moyens (BA 6) gauches, les gyri frontaux supérieurs (BA 8) et médians (BA 8) droits, le gyrus temporal supérieur gauche (BA 22) et le cortex occipital gauche (BA 18). Elle comprenait également un réseau de désactivations cérébrales incluant les précuneus (BA 7, 31) et les gyri cingulaires postérieurs (BA 31) bilatéraux ainsi que les gyri temporaux supérieurs (BA 22) et moyens (BA 37, 39) droits (voir tableau IV.14 et figure IV.21, A).

Régions Corticales	Nombre de voxels	Aires de Brodmann	Coordonnées MNI (x y z) pour la localisation des pics		
<i>Poids Positifs</i>					
<i>Cluster 1 : gauche</i>					
Gyrus Frontal Inférieur	1007	45, 47	-48	18	18
Gyrus Frontal Moyen		6	-48	6	48
Gyrus Temporal Supérieur		22	-57	9	-6
<i>Cluster 2 : droit</i>					
Gyrus Fusiforme	342	19	39	-69	-21
Cervelet			33	-54	-21
Gyrus Occipital Moyen		18, 19	33	-93	12
Gyrus Occipital Inférieur		18	42	-84	-12
<i>Cluster 3 : gauche</i>					
Gyrus Frontal Supérieur	278	8	-3	15	54
Gyrus Frontal Médian		8	-6	24	45
<i>Cluster 4 : gauche</i>					
Gyrus Fusiforme	208	18, 37	-45	-66	-21
Cervelet			-33	-57	-21
Gyrus Occipital Inférieur		18	-30	-87	-15
Cuneus		18	-27	-99	-6
<i>Cluster 5 : gauche</i>					
Gyrus Occipital Moyen	13	18	-30	-96	9
<i>Poids Négatifs</i>					
<i>Cluster 6 : bilatéral</i>					
Précuneus	735	7, 31	9	-60	48
Gyrus Cingulaire Postérieur		31	-24	-69	18
<i>Cluster 7 : droit</i>					
Gyrus Temporal Supérieur	61	22	48	-57	12
Gyrus Temporal Moyen		37	42	-63	0
<i>Cluster 8 : droit</i>					
Gyrus Temporal Moyen	26	39	45	-75	24

Tableau IV.14 : Clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4 avec la localisation anatomique, les aires de Brodmann et les coordonnées MNI des pics d'activation de chaque cluster. Seuls les clusters avec plus de 10 voxels ont été pris en compte. Les poids étaient positifs et négatifs.

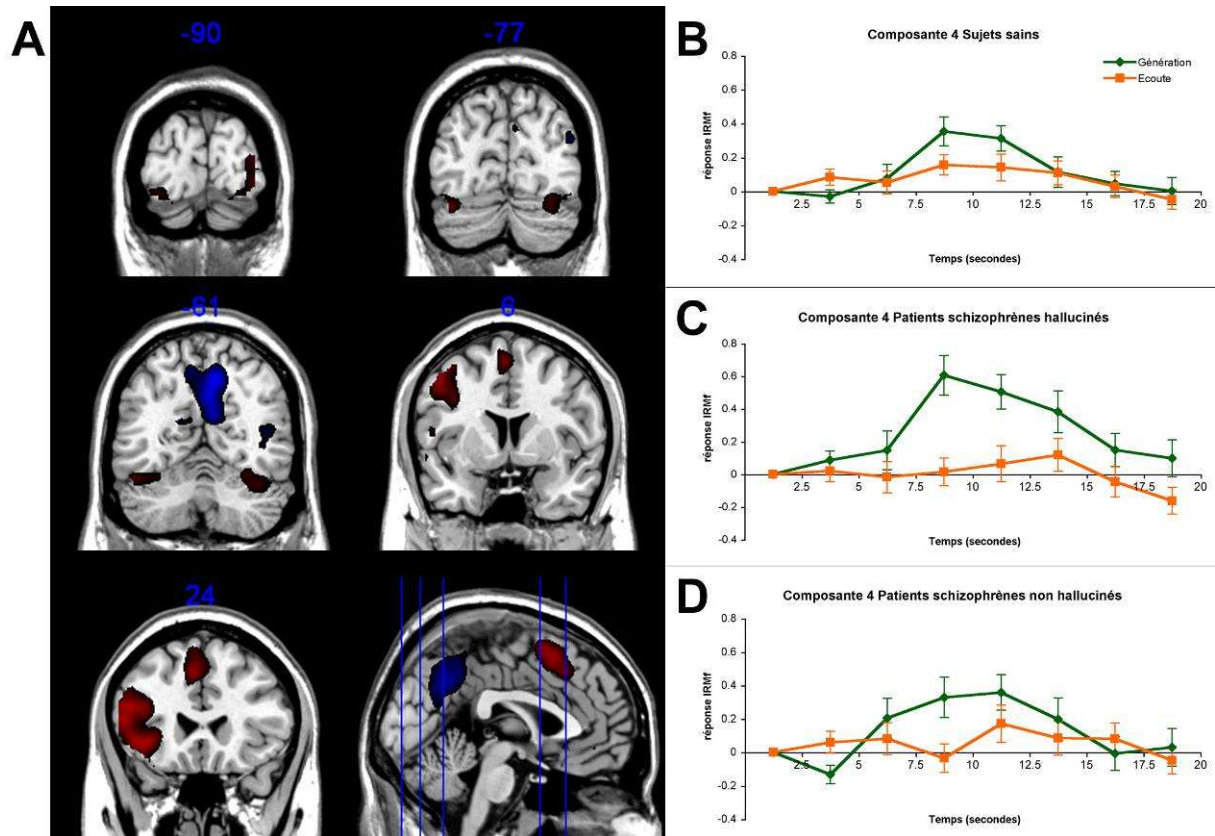


Figure IV.21 : A : Illustration cérébrale des clusters activés pour les 5% les plus élevés des poids de la composante 4. B, C et D : Poids prédicteurs moyens en fonction du temps de la composante 4 pour les sujets sains contrôles (B), pour les patients schizophrènes hallucinés (C) et pour les patients schizophrènes non hallucinés (D). La courbe verte représente la condition de génération de pensée verbale et la courbe orange celle d'écoute de définitions.

Cette composante montrait des effets significatifs des facteurs point péri-stimulus ( $F(6,150)=11,9$ ,  $p<0,001$ ) et condition ( $F(1,25)=9,74$ ,  $p<0,005$ ). L'interaction entre ces deux facteurs était également significative ( $F(6,150)=6,59$ ,  $p<0,001$ ). Elle l'était particulièrement pour la fenêtre temporelle [2,5, 7,5] secondes ( $F(1,25)=8,1$ ,  $p<0,01$  ;  $F(1,25)=18,55$ ,  $p<0,001$ ). La courbe d'augmentation d'activation de la RHD était plus inclinée et plus haute pour la condition de génération de pensée verbale par rapport à celle d'écoute de définitions. De plus les pics d'activation (aux environs de 8 secondes) des signaux étaient plus élevés dans la condition GPV ( $F(6,150)=12,19$ ,  $p<0,001$ ,  $\eta^2=0,33$ ) que dans celle d'écoute de définitions ( $F(6,150)=3,08$ ,  $p<0,006$ ,  $\eta^2=0,13$ ) (voir figure IV.21, B, C, D). L'effet principal du facteur groupe ainsi que toutes les interactions le concernant n'étaient pas significatifs (tous les  $p>0,09$ ). Les poids et les images d'activations cérébrales correspondant à cette composante sont représentés dans la figure IV.21.

D'après les régions cérébrales correspondantes, il semblerait que cette composante représente les réseaux positif à la tâche et du défaut impliqués dans la condition de génération de pensée verbale (cf. § II.2.2.3). Les activations cérébrales correspondent effectivement à la production de parole intérieure (Friedman *et al.*, 1998) ainsi qu'à la présentation visuelle des stimuli. Les désactivations cérébrales, notamment dans les régions pariétales postérieures et temporales moyennes se superposent avec celles mises en avant dans le réseau par défaut (cf. § II.2.2.3). Lors de la génération de pensée verbale, l'ensemble des participants activaient ces deux réseaux conjointement et de manière équivalente. Le graphe C de la figure IV.21 montre



que le groupe de patients schizophrènes hallucinés a toutefois un pic d'activation pour cette condition plus élevé et plus abrupt par rapport aux deux autres groupes (voir figure IV.21, B, C). Ceci pourrait s'interpréter par une demande d'effort cognitif plus importante dans ce groupe par rapport aux autres groupes.

#### *IV.8.3.2.5 Synthèse*

Pour résumer, l'extraction de quatre composantes a mis en évidence une différence entre les groupes pour une composante (2). Dans cette composante, qui représentait l'activation du cortex visuel associée à une désactivation du cortex cingulaire antérieur, les patients schizophrènes non hallucinés, suivis des patients schizophrènes hallucinés, présentaient des courbes d'activation plus marquées et hautes que celles des sujets sains contrôles et ce quelle que soit la condition. Il semblerait que l'attention visuelle portée aux stimuli, quand elle est associée avec le cortex cingulaire antérieur (CCA), soit plus importante chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains. L'implication du CCA (déjà présent dans les résultats de la version pilote) dans cette composante suggère que cette région aurait effectivement un rôle dans les mécanismes productifs de la schizophrénie. De plus, les résultats de la composante 3 suggèrent une tendance à l'hyper-activation du réseau d'activations cérébrales temporales corrélées négativement à des activations des régions prémotrices lors de la perception auditive langagière chez les patients schizophrènes hallucinés par rapport aux sujets sains.

## **IV.9 Discussion**

Notre expérience IRMf consistait en l'investigation cérébrale de réseaux fonctionnels activés lors d'une condition de génération de pensée verbale de définitions et lors d'une condition d'écoute de définitions. Une analyse cPCA combinant une régression linéaire et une analyse en composantes principales sur les données IRMf a été utilisée. Deux versions de l'expérience ont été menées.

### *Version pilote*

La version pilote a été conduite auprès de 10 sujets sains et 5 patients schizophrènes et son analyse a entraîné l'extraction de 6 composantes.

La première composante représentait des activations dans les régions occipitales visuelles, les régions temporales auditives et dans les régions frontales antérieures et montrait une hyper-activité de ce réseau pour les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains et ce quelle que soit la condition. Ceci suggère qu'un réseau incluant le cortex auditif associatif serait caractéristique de la schizophrénie pour la génération de pensée et pourrait partiellement expliquer la confusion des frontières entre soi et autrui, mise en avant par la théorie de Bentall (1990) (cf. § II.3.3).

La deuxième composante comprenait un réseau d'activations dans les régions frontales, dans les régions temporales gauches et dans la région pariétale supérieure gauche. Celle-ci montrait des augmentations d'activations plus élevées pour la condition de génération par rapport à celle de perception auditive. De plus, les pics d'activations des RHD des deux

conditions étaient plus élevés pour le groupe de patients schizophrènes par rapport au groupe de sujets sains.

La troisième composante représentait les activations du cortex visuel en lien avec la modalité de présentation des temps inter-stimulus utilisée dans notre expérience. Celle-ci, en accord avec les prédictions, ne présentait aucune différence entre les groupes.

La quatrième composante représentait un réseau fonctionnel cérébral d'activations dans les régions visuelles et prémotrices et d'activations anti-corrélées dans les régions frontales inférieures et temporales supérieures postérieures. L'absence de différence entre les groupes suggère que cette composante pourrait s'interpréter comme l'implication des participants dans l'exécution de la tâche de génération de pensée verbale avec une attention visuelle portée aux stimuli et une activation des régions de planification du mouvement en lien avec la génération langagière.

La cinquième composante comprenait un réseau cérébral d'activations dans les régions temporales supérieures, frontales inférieures et prémotrices et d'activations anti-corrélées dans les régions cingulaires dorsales antérieures et postérieures et était plus activée pour la condition de perception auditive par rapport à celle de génération. De plus, des différences de groupe dans les taux d'augmentation d'activations dans la RHD ont été observées évoquant une hyper-activité de ce réseau pour les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains.

La sixième composante concernait le réseau d'activations dans les régions temporales auditives et visuelles et d'activations anti-corrélées dans les régions frontales médianes inférieures. Celle-ci était exclusivement activée pour la perception auditive langagière et ne présentait aucune différence entre les groupes.

Ces résultats amènent plusieurs réflexions. Dans un premier temps, les activations dans les régions frontales associées à la génération de pensée verbale, celles dans les régions temporales associées à la perception auditive langagière et celles dans les régions occipitales associées au traitement visuel montrent que les participants ont correctement effectué les tâches d'une part et que l'analyse utilisée est pertinente et valide d'autre part. L'analyse cPCA serait donc un bon outil d'investigation cérébrale et permettrait l'extraction de réseaux fonctionnels cérébraux cohérents avec les conditions expérimentales. Dans un deuxième temps, les différences entre groupes observées étaient localisées dans les régions temporales auditives et dans les régions cingulaires antérieures principalement. Celles-ci allaient dans le sens d'une hyper-activation de ce réseau pour les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains et suggèrent ainsi que, quelle que soit la condition, les patients schizophrènes auraient tendance à sur-activer leur cortex auditif d'une part et que, lors de la perception auditive langagière uniquement, ils sur-désactiveraient également leur réseau par défaut.

Ces résultats sont d'intérêt car une hyper-activation du cortex auditif est généralement associée avec la présence d'HAVs (Silwersbeig *et al.*, 1995, pour revue Allen, Larøi, McGuire, & Aleman, 2008). Dans la version pilote, seule une patiente souffrait d'HAVs et n'en a pas vécu pendant l'expérience. Ces résultats suggèrent ainsi que l'hyper-activation d'un réseau impliquant les aires auditives et le cortex cingulaire antérieur serait caractéristique de la schizophrénie et pourrait ensuite s'associer à la présence d'HAVs. L'hyper-activation du cortex temporal a déjà été mise en évidence par des études sur la fluence verbale notamment (Frith *et al.*, 1995 ;

Yurgelun-Todd *et al.*, 1996). L'activation bilatérale observée dans ces régions suggère une implication de l'hémisphère droit plus importante chez les patients schizophrènes, ce qui est en accord avec des études antérieures sur une latéralisation hémisphérique linguistique moindre chez les sujets souffrant de schizophrénie (Weiss *et al.*, 2004 ; Sommer, Ramsey, & Kahn, 2001).

#### *Version finalisée*

La version finalisée de l'expérience a été conduite sur 14 sujets sains contrôles, 7 patients schizophrènes hallucinés et 7 patients schizophrènes non hallucinés et l'analyse cPCA des données révéla 4 composantes pertinentes.

La première composante représentait les activations du cortex temporal auditif et du cortex visuel. Elle était uniquement pertinente pour la condition d'écoute de définitions ce qui est concordant avec sa correspondance imagée cérébrale, appuyé par la littérature sur les substrats neurobiologiques de la perception auditive (Démonet, *et al.*, 2005). Aucune différence entre groupes n'a été mise en évidence pour cette composante, suggérant des traitements auditifs équivalents entre les groupes pour la perception langagière, lorsque celle-ci est essentiellement associée aux régions temporales supérieures.

La deuxième composante comprenait un réseau cérébral fonctionnel d'activations dans les régions occipitales visuelles et d'activations anti-corrélées dans la région cingulaire antérieure, en lien avec les deux conditions. Ce réseau montrait une différence entre les groupes dans le sens où les patients schizophrènes, non hallucinés et à moindre niveau, hallucinés, activaient davantage ce réseau par rapport aux sujets sains contrôles. L'attention portée aux stimuli demanderait alors davantage d'effort, caractérisé par des activations supérieures du cortex visuel, aux patients schizophrènes qu'aux sujets sains. L'implication du CCA dans cette composante, suggère, une fois de plus, que cette région serait anormalement activée/désactivée dans la population schizophrène. Il a été montré que cette région cérébrale joue plusieurs rôles et fait notamment partie de l'ensemble de régions formant le réseau par défaut (cf. § II.2.2.3) et dans ce cadre réduirait son activation lors de l'implication du participant dans une tâche cognitive. Ce rôle pourrait correspondre à ce qui a été observé dans la composante 2. Les patients schizophrènes, indifférenciés, recruteraient alors davantage cette région lors de la perception visuelle soutenue.

La troisième composante représentait un réseau cérébral d'activations dans les régions temporales supérieures et d'activations anti-corrélées dans les régions frontales prémotrices et pariétales supérieures. Elle était uniquement impliquée dans la perception langagière et ne présentait aucun effet de groupe. Malgré le manque de significativité, un pic d'activation cérébrale plus élevée a été observé chez les patients schizophrènes hallucinés par rapport aux autres groupes. Ceci suggérerait une hyper-activation du réseau comprenant des régions temporales actives et des régions prémotrices désactivées chez les patients souffrant d'HAVs. Plus spécifiquement, la région temporale activée (BA 21) dans ce réseau correspondrait au STS bilatéral ou aire de la voix (Belin *et al.*, 2000), également observée chez les hallucinants sains (Linden *et al.*, 2010). Ainsi il est possible que les patients schizophrènes hallucinés aient un traitement de la voix plus intense que les patients schizophrènes non hallucinés et les sujets sains. Cette composante peut être rapprochée de la sixième composante présente dans la

version pilote de l'expérience. Les deux montrent des activations temporelles et des désactivations prémotrices en lien avec la condition d'écoute de définitions. La mise en relation des deux composantes suggère que la perception langagière, quand elle est associée à un réseau cérébral comprenant les régions temporelles et des régions prémotrices, fonctionnerait de manière non déficitaire dans la schizophrénie (version pilote ou seulement une patiente souffrait d'HAVs) mais pourrait avoir un lien avec la présence d'HAVs (version finalisée ou 7 patients souffraient d'HAVs).

La quatrième composante était représentée par un réseau d'activations dans les régions frontales inférieures et prémotrices et d'activations anti-corrélées dans les régions pariétales et temporelles postérieures. Celle-ci était plus activée pour la condition de génération de pensée verbale de définitions ce qui est cohérent avec la littérature à ce sujet (Müller *et al.*, 1997 ; Friedman *et al.*, 1998). Elle ne présentait aucun effet de groupe. On peut remarquer que cette composante est la combinaison des composantes 2 et 4 de la version pilote de l'expérience et appuie l'hypothèse de l'implication des régions de production de la parole (BA 45, 47) dans la génération de pensée verbale (McGuire, Silbersweig, Murray *et al.*, 1996). Pour autant, la différence temporelle de pic d'activation constatée dans la composante 2 de la version pilote n'a pas été observée dans cette analyse.

L'ensemble de ces résultats montre l'importance d'une approche d'investigation en réseau cérébraux par rapport à une approche en régions cérébrales indépendantes. L'approche en réseau permet en effet de comprendre à un niveau plus large, les interactions entre les différentes régions et corrobore l'idée qu'un traitement cognitif, tel que la génération de pensée verbale ou la perception auditive, est associé à un ensemble de régions interdépendantes connectées et pas uniquement à une région cérébrale spécifique. Dans la version finalisée de l'expérience, les composantes 1 et 5 de la version pilote, qui impliquaient les régions temporelles et les régions cingulaires antérieures, ne sont plus présentes, ce qui pourrait expliquer l'absence de différences franches entre les groupes de participants pour cette dernière version. L'extraction de davantage de composantes (5 et 6) dans la version finalisée n'a pas permis de mettre en évidence ces réseaux fonctionnels. Il conviendrait peut-être d'extraire un plus grand nombre de composantes encore. De plus, dans la version finalisée, les patients étaient dans une phase stabilisée de la maladie, c'est-à-dire qu'ils vivaient des HAVs mais moins fréquentes que des patients en crise. L'absence de différence entre les groupes de patients schizophrènes pourrait alors également venir d'une moindre différence de sévérité de symptômes entre les deux groupes étudiés.

Les différences de résultats entre les deux versions de l'expérience posent ainsi la question de la validité d'une telle analyse. Qu'est-ce qui fait que l'augmentation de la taille de l'échantillon ainsi que l'amélioration de la présentation du protocole entraîne une perte de différences entre groupes ? Est-ce que l'effet trouvé dans la première version n'est en fait pas pertinent ? Une plus large utilisation de la méthode originale cPCA sur des jeux de données différents permettrait de répondre à ces questions. Toutefois, une comparaison minutieuse des composantes extraites des deux expériences fait apparaître des résultats intéressants et concordants entre les deux études.

En effet, l'association des résultats des deux versions de l'étude suggère qu'il existe trois types de composantes liés aux conditions expérimentales : une première catégorie où les deux

conditions génération de pensées verbales (GPV) et écoute de définitions (ED) sont similaires en termes de réseaux cérébraux et de poids des composantes; une deuxième catégorie où la condition GPV montre des signaux cérébraux et des poids d'activité plus élevés par rapport à la condition ED et une troisième catégorie de composantes où la condition ED a des activations cérébrales et des poids d'activation plus élevés par rapport à celle de GPV.

Intéressons-nous maintenant à chaque type spécifiquement. Le premier type où les deux conditions ont des activités cérébrales et des poids liés à ces activités équivalents n'est pas pertinent car il ne permet pas de différencier les conditions et ni éventuellement les groupes. Les deux autres catégories de composantes sont d'intérêt car elles font une différenciation entre les conditions expérimentales.

Ainsi, le deuxième type montre une activité plus élevée pour la condition GPV par rapport à celle ED et est représentée par la composante 2 dans la version pilote et par la composante 4 dans la version finalisée. Ces deux composantes incluent le GFI gauche et le GTS. La différence entre les groupes --contrôles et patients pour la première version de l'étude et contrôles, patients non hallucinés et patients hallucinés pour la version finale de l'expérience-- est marginale mais non significative. Plus précisément, il semblerait que les patients hallucinés aient une activation plus intense de ce réseau cérébral, suggérant une possible hyper-connectivité fronto-temporale lors de la génération de pensées verbales pour les hallucinations auditives verbales.

La troisième catégorie de composantes correspondait aux composantes où la condition ED montrait des activités cérébrales et pics d'activités plus élevés par rapport à la condition GPV. L'examen des composantes liées à cette catégorie montre qu'elle peut de plus se diviser en deux sous-catégories.

La première sous-catégorie est représentée par la composante 5 de l'étude pilote et par la composante 1 de l'étude finalisée qui montrent des activations cérébrales dans le GTS et le GTM. Ces composantes montrent également des signaux d'activation (à moindre intensité) pour la condition de génération. Ces composantes diffèrent entre les groupes : il y aurait une activation plus élevée de ce réseau cérébral pour les patients schizophrènes par rapport aux sujets contrôles et ce quelle que soit la condition. Ceci suggère une hyper-activité latente des régions temporales associées aux régions cingulaires antérieures chez les patients schizophrènes, cependant il ne semblerait pas que ce soit spécifique aux HAVs.

Enfin la deuxième sous-catégorie est représentée par la composante 6 de l'étude pilote et par la composante 3 de l'étude finalisée. Ces composantes impliquent aussi des activations dans le GTS et le GTM associées à des désactivations dans les régions frontales. A l'inverse de la première sous-catégorie, cette deuxième montre des signaux d'activation uniquement pour la condition d'écoute. Aucune différences de groupes n'a été trouvée dans la version pilote et une petite différence non significative a été observée entre les patients schizophrènes hallucinés et les autres groupes pour la version finale de l'étude : les patients schizophrènes hallucinés activaient plus ce réseau cérébral. Ceci suggère une potentielle hyper-activité du réseau cérébral impliquant le cortex auditif spécifique aux HAVs. En effet, dans la première version de l'expérience, qui ne montrait pas de différences entre les groupes, seule une patiente souffrait d'HAVs alors que dans la deuxième version de l'étude, où une différence marginale a été observée, plusieurs patients souffraient d'HAVs.

Rappelons de plus, que la région temporale hyper-activée chez les patients hallucinés semble inclure l'aire que Belin et collègues ont identifiée comme étant l'aire du traitement de la voix humaine (Belin *et al.*, 2000). Une activation de cette aire a également été observée chez des sujets sains en train d'halluciner (cf. Linden *et al.*, 2010). Il se pourrait donc que le phénomène hallucinatoire (chez les sujets sains comme chez les patients schizophrènes) soit associé à une hyper-activation de l'aire de la voix.

Ainsi la mise en relation des deux versions de l'expérience suggère qu'il y aurait deux différences spécifiques aux HAVs : une possible hyper-connectivité fronto-temporale en génération de pensée verbale et une possible hyper-activité temporelle en écoute de définitions.

Par ailleurs, l'implication du réseau positif à la tâche dans la condition de génération de pensée verbale est en accord avec les études montrant des activations supérieures des régions frontales et prémotrices lors de la fluence verbale (Frith *et al.*, 1991 ; Warburton *et al.*, 1996 ; Müller *et al.*, 1997 ; Friedman *et al.*, 1998). A l'inverse d'autres études de génération de mots (Yurgelun-Todd *et al.*, 1996 ; Curtis *et al.*, 1998), aucune différence de groupe n'a été observée dans ce réseau, infirmant l'hypothèse d'une hypofrontalité de la schizophrénie pour cette tâche.

La version finalisée (TGTv2) n'a pas permis de mettre en évidence des mécanismes cérébraux différents de manière significative entre les patients schizophrènes hallucinés et ceux non hallucinés lors d'une tâche de génération de pensée verbale. Les hypothèses de déconnexion fronto-temporale et de latéralisation hémisphérique langagière associées à la présence d'HAVs n'ont ainsi pas pu être vérifiées. Au contraire, les tendances statistiques des résultats suggèrent une hyper-connectivité d'un réseau fronto-temporal ou, au moins, une hyper-activation corrélée des régions frontales et temporelles.

Une première limite de cette étude est le nombre réduit de sujets schizophrènes hallucinés. Dans la première version de l'expérience, seule une patiente subissait des HAVs et n'a donc pas pu être analysée séparément. Dans la seconde version de l'expérience, 7 patients schizophrènes souffraient d'HAVs. L'absence de différences claires de groupe dans les quatre composantes est probablement due à ce nombre réduit de participants.

Une autre limite est l'absence de retour des participants sur la tâche de génération : nous n'avons aucun moyen de savoir si la tâche avait été correctement réalisée ou pas. Les activations frontales correspondant aux substrats neurobiologiques de la production langagière (Démonet *et al.*, 2005) et activés lors de la production de parole intérieure (Friedman *et al.*, 1998) suggèrent que l'ensemble des participants a bien effectué la tâche.

L'ensemble de ces résultats suggère une hyper-activation latente probable d'un réseau comprenant les régions temporelles supérieures et les régions cingulaires antérieures bilatéralement chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains. Une distinction des mécanismes cognitifs liés à la génération de pensée verbale sur la base de la présence d'hallucinations auditives verbales n'a pas pu être mise en avant mais des tendances à l'hyper-activation temporelle ont été évoquées. Une tendance à l'hyper-activité d'un réseau fronto-temporal a aussi été observée. Une passation de l'expérience auprès d'un plus grand échantillon permettrait de préciser ces résultats.



## Chapitre V

### Symptomatologie des HAVs

---

Nous avons constaté au chapitre II que la symptomatologie des HAVs vécues par les patients schizophrènes est très hétérogène et doit par conséquent être prise en compte pour élaborer de façon optimale des modèles explicatifs des HAVs ainsi que pour mettre en place des thérapies adaptées à la grande variabilité du phénomène hallucinatoire. Nos deux protocoles d'investigation des HAVs nous ont permis de rencontrer dix-neuf patients et d'appréhender la symptomatologie de leurs HAVs.

Dans un premier temps, j'expliciterais la symptomatologie des HAVs des 11 patients schizophrènes français étudiés lors du protocole d'enregistrement électromyographique oro-facial (cf. chapitre III), dans un deuxième temps je m'intéresserai à celle des 8 patients schizophrènes canadiens ayant passé le protocole IRMf (cf. chapitre IV). Enfin dans un troisième temps, je rassemblerai les deux échantillons de patients pour étoffer les grands axes phénoménologiques communs et comparer avec la littérature.

Ce nouvel échantillon de données phénoménologiques permet d'agrandir la base de données existante et d'étoffer les grandes caractéristiques déjà mises en évidence par la littérature.

#### **V.1 Symptomatologie des HAVs pour le protocole sEMG.**

11 patients atteints de schizophrénie (âge=38,81, e.t.=10,97) ont été étudiés dans le cadre du protocole de recueil de traces musculaires oro-faciales. Malgré un traitement médicamenteux adapté, tous vivaient des HAVs quotidiennes. Les caractéristiques plus précises de cet échantillon sont explicitées dans le paragraphe 6.7.2 du chapitre III de ce manuscrit.

Lors de ce protocole, deux questionnaires (cf. annexe IV) relatant la symptomatologie des patients ont été utilisés : le premier, passé avant l'enregistrement électromyographique, évalue divers aspects de l'expérience hallucinatoire générale des patients et le deuxième, effectué



après l'enregistrement s'attarde spécifiquement sur les HAVs vécues lors de l'enregistrement. L'équipe expérimentatrice remplissait le questionnaire en posant chaque question au patient et en prenant soin de noter les réponses et commentaires du patient qui n'appartenaient pas spécifiquement aux réponses données.

Les résultats de ces deux questionnaires sont dans un premier temps traités indépendamment puis un bilan sera établi pour conclure sur une symptomatologie particulière.

### ***V.1.1 Symptomatologie évaluée par le questionnaire pré-enregistrement***

Dans l'ensemble, les voix entendues étaient quotidiennes et très fréquentes (voir figure V.1). Les HAVs étaient souvent courtes : le plus souvent de l'ordre de quelques secondes (36,4% des patients (%p))<sup>10</sup> (voir figure V.2). Les voix s'adressaient au patient pour 54,5% d'entre eux (voir figure V.3) en utilisant le plus souvent le tutoiement (50%p) (voir figure V.4). Le nombre de voix se situait généralement entre 2 et 5 (45,5%p) bien que 36,4% des patients entendaient plus de cinq voix (voir figure V.5). Ces voix pouvaient aussi être, pour 82% des patients, masculines ou féminines, (voir figure V.6) et majoritairement connues (72,7%p) avec une prévalence de la famille (54,6%p) (voir figure V.7). Plus de 45% des patients localisaient les voix à l'extérieur mais environ 36% d'entre eux rapportaient les entendre comme venant de l'intérieur (voir figure V.8).

---

<sup>10</sup> Dans la suite du chapitre la notation %p sera utilisée pour définir pourcentage des patients.

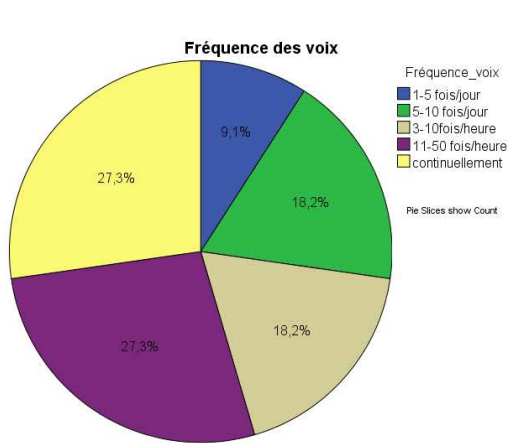


Figure V.1 : Fréquence des voix entendues.

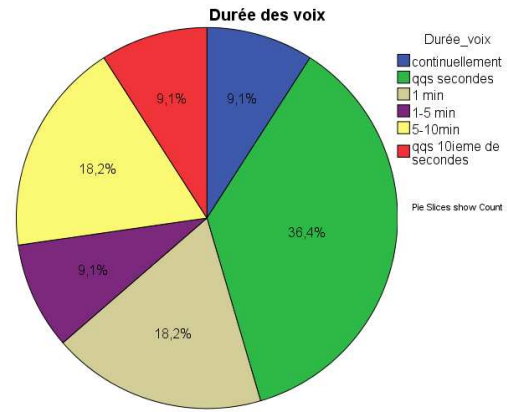


Figure V.2 : Durée des voix entendues.

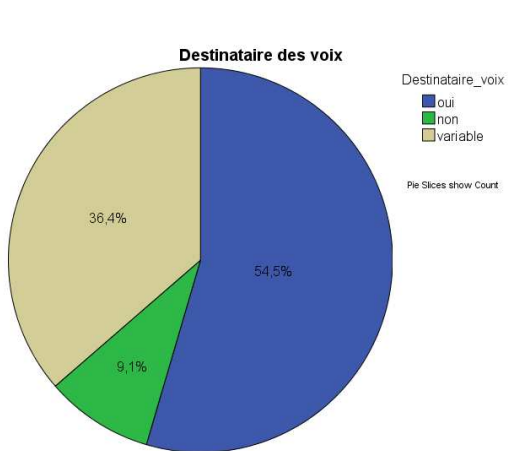


Figure V.3 : Destinataire des voix.

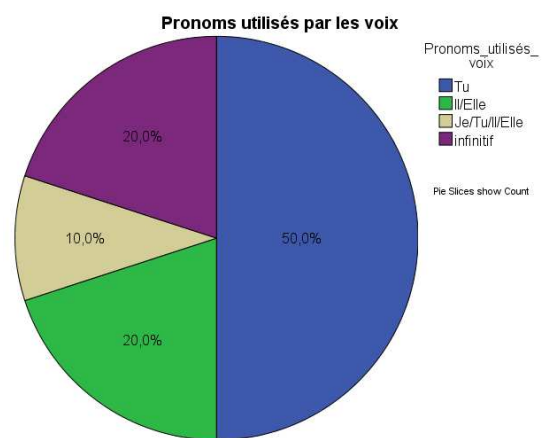


Figure V.4 : Pronoms employés par les voix.

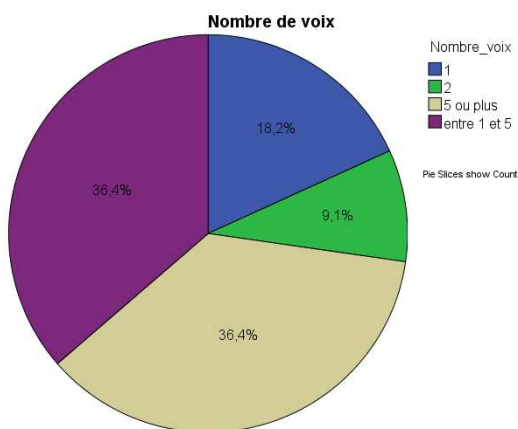


Figure V.5 : Nombre de voix.

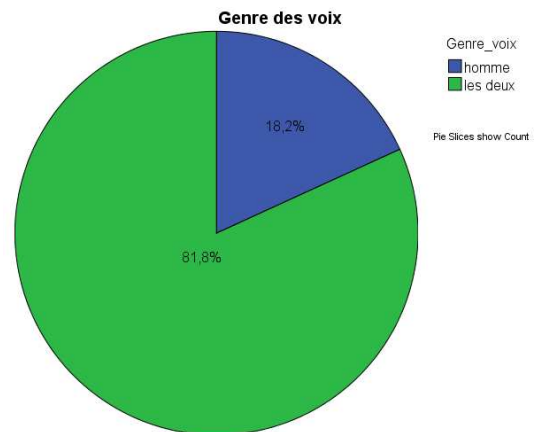


Figure V.6 : Genre des voix.

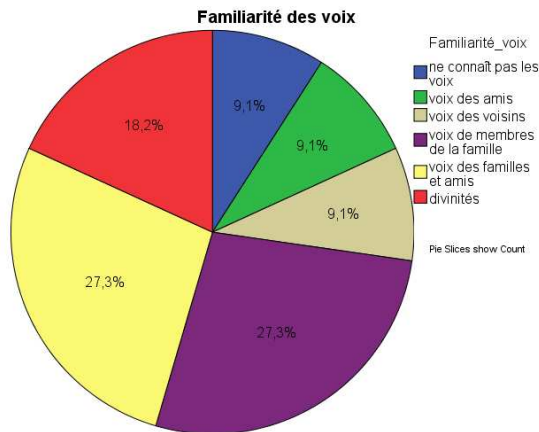


Figure V.7 : Familiarité des voix.

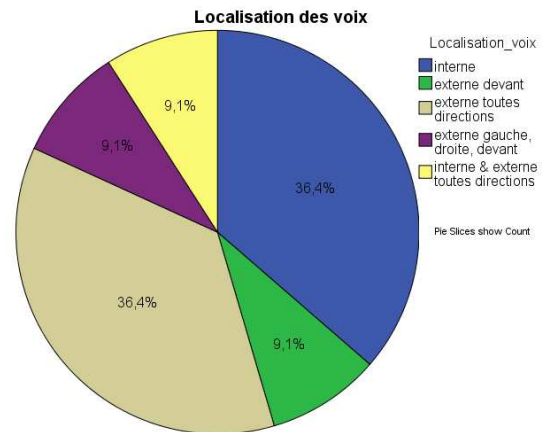


Figure V.8 : Localisation des voix.

Les voix étaient entendues comme moins forte qu'une voix externe par 45,5% des patients interrogés (voir figure V.9), alors que 36,4% et 27,3% d'entre eux rapportaient que ces voix leur semblaient respectivement très ou presque réelles (voir figure V.10). A propos du moment de la journée propice à la survenue des HAVs, les réponses étaient plus hétérogènes. Il n'existait pas de moment dédié (matin, journée, soir) où le phénomène était plus fort (voir figure V.11). Il en était de même concernant les circonstances environnantes, le bruit ou le silence étaient par exemple des facteurs de survenue équivalents (18,2%p) (voir figure V.12). Il apparaît que les facteurs « quand » et « dans quelles circonstances » étaient très variables selon l'individu. Cela pourrait être dû à l'horloge biologique interne de chacun ainsi qu'au caractère et à la structure d'une journée-type (e.g. travail ou pas).

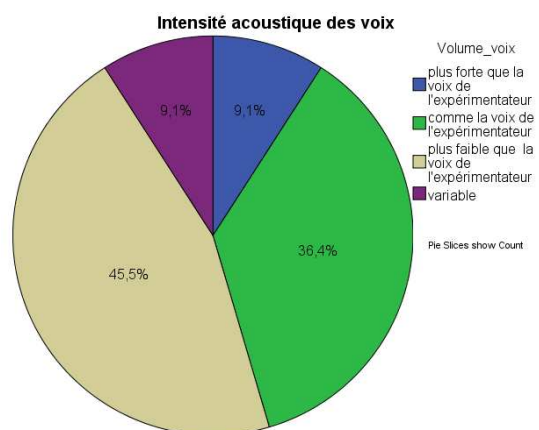


Figure V.9 : Intensité acoustique des voix.

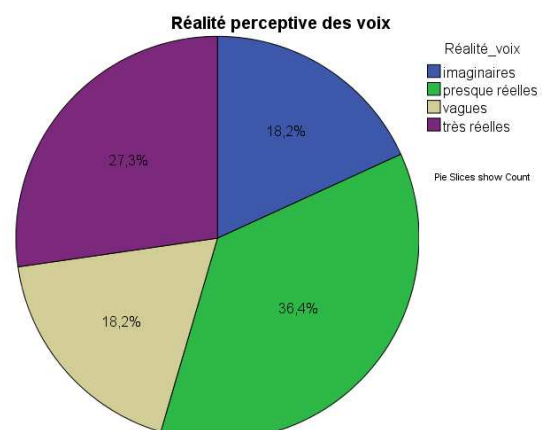


Figure V.10 : Réalité perçue des voix.

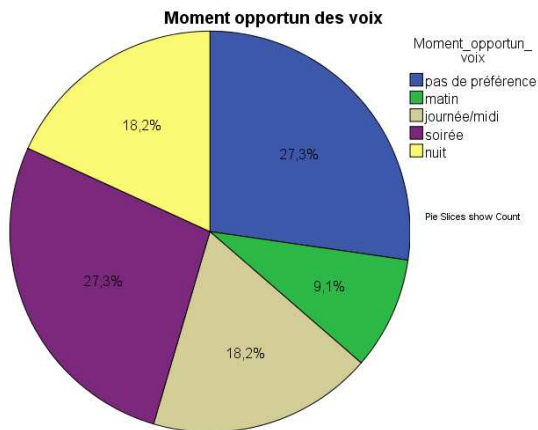


Figure V.11 : Moment favorisant les HAVs.

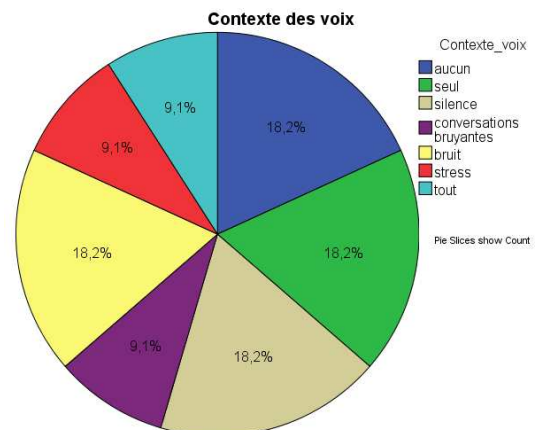


Figure V.12 : Contexte favorisant les HAVs.

Le contenu des HAVs était majoritairement malveillant ( $\approx 80\%$ ) avec une prédominance des ordres ( $36,4\%$ ) et des commentaires négatifs ( $36,4\%$ ) (voir figure V.13). Dans plus de 70% des cas, le contenu était souvent identique d'une HAV à l'autre (voir figure V.14). La complexité linguistique des HAVs était le plus souvent assez faible avec une grande proportion d'occurrence de mots isolés et de phrases brèves ( $36,4\%$ ) (voir figure V.15). Cela va de pair avec la durée souvent très courte des HAVs (voir figure V.2).

L'impact émotionnel des HAVs sur les patients était très important (voir figure V.16) ; ils rapportaient tous une modification de leur comportement, soit modérée, soit intense lors des HAVs ainsi qu'une angoisse significative concomitante aux HAVs dans 64% des cas (voir figure V.17).

Les stratégies de réduction d'occurrence des HAVs étaient très variables selon les sujets (voir figure V.18), une variabilité que l'on peut mettre en lien avec la diversité même des HAVs d'un individu à l'autre. L'écoute de musique était utilisée par 36,4% des patients, sinon il existait des stratégies liées à l'activité oro-faciale ( $\approx 27\%$ ) telles que fermer la bouche ou se mordre la langue ainsi que des stratégies de réponse à la voix, de prière ou de concentration sur une activité entre autres. Dans notre échantillon, deux patients n'avaient élaboré aucune stratégie car ils se disaient toujours prêts à les entendre. Un exemple de rapprochement avec la symptomatologie des HAVs unique à chaque individu est que ces patients entendaient des voix bienveillantes et donc ne voyaient pas l'intérêt de les réduire.

Pour plus de la moitié des patients enregistrés (54%), le lien entre les HAVs et la pathologie schizophrénie n'était pas établi par le patient (voir figure V.19). Pour certains, les HAVs étaient un trouble de l'oreille, pour d'autres il fallait simplement avoir envie de les écouter ou avoir la capacité spéciale de les entendre. Il est intéressant de noter que la majorité des patients se savaient malades de schizophrénie, dans le sens où le mot était prononcé, mais pour eux cette maladie était indépendante des voix qu'ils pouvaient entendre.

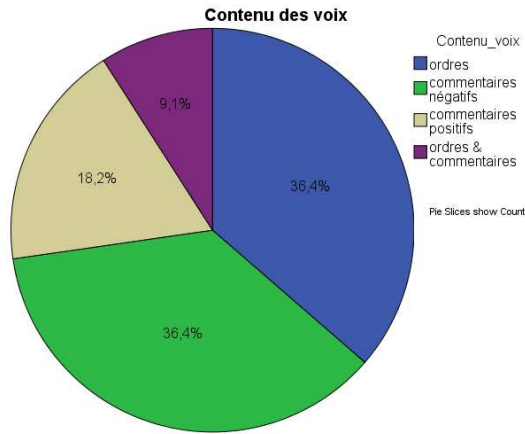


Figure V.13 : Contenu des voix.

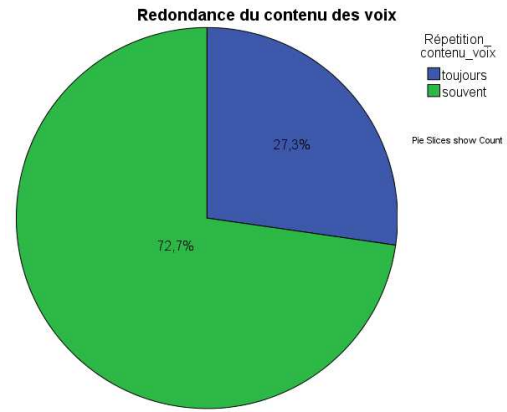


Figure V.14 : Redondance du message évoqué par les voix.

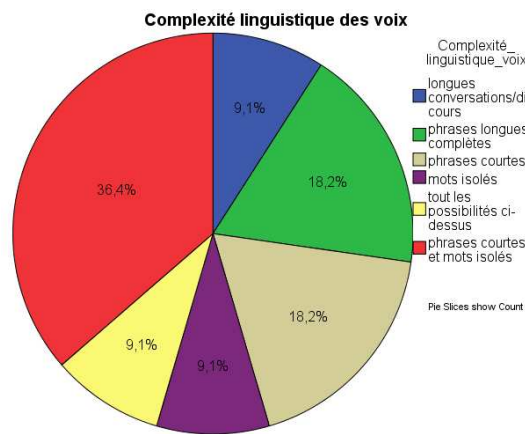


Figure V.15 : Complexité linguistique des voix.

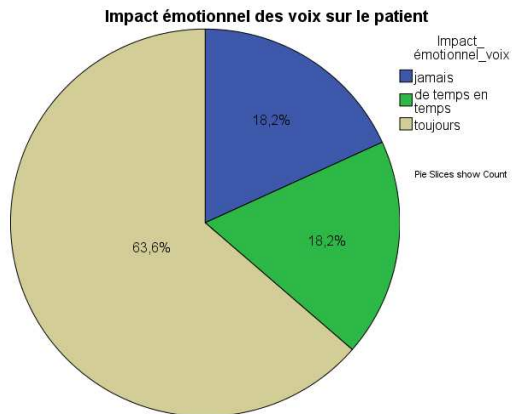


Figure V.16 : Impact émotionnel des voix sur les patients.

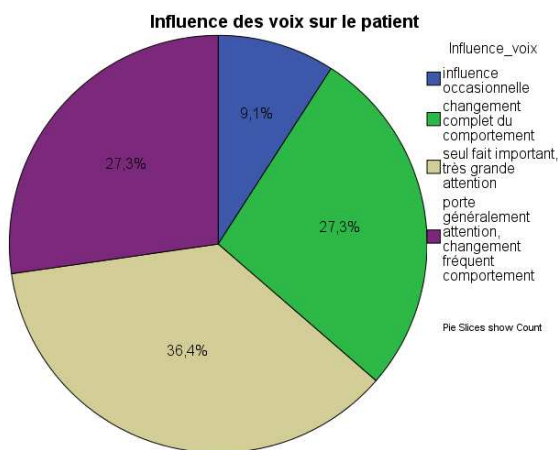


Figure V.17 : Influence des voix sur les patients.

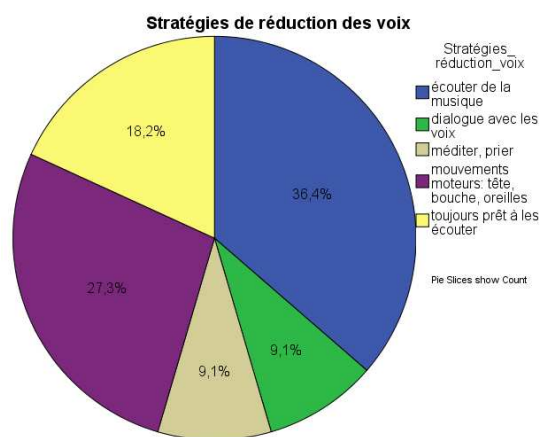


Figure V.18 : Stratégies de réduction des voix employées par les patients.

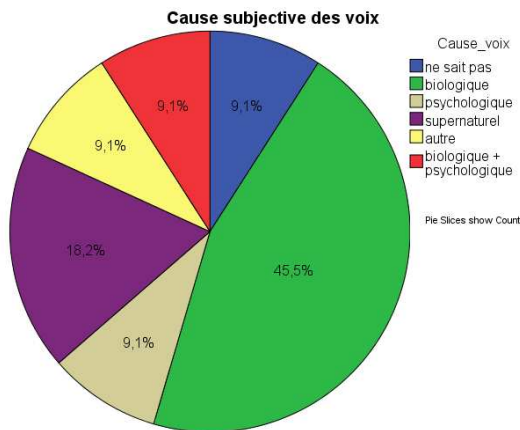


Figure V.19 : Cause subjective des voix.

### V.1.2 Symptomatologie évaluée par le questionnaire post-enregistrement

L'ensemble des participants a entendu des voix durant l'enregistrement électromyographique. Le nombre de « locuteurs » différents entendus était de 1 pour un peu plus d'un tiers des patients et supérieur à 5 pour un peu moins d'un tiers (voir figure V.20). De manière générale, la voix était entendue clairement ( $\approx 27\%$ ), similaire à une voix externe (voir figure V.21), voire plus forte ( $\approx 27\%$ ) ce qui donnait l'impression d'une grande réalité pour les patients (voir figure V.22). Les voix entendues énonçaient des phrases courtes dans plus de la moitié des cas ( $\approx 55\%$ ) (voir figure V.23). L'influence de la voix sur le comportement était modérée du fait de la situation expérimentale dans laquelle étaient placés les patients (voir figure V.24). Ils arrivaient plus facilement à faire abstraction du contenu de la voix.

Voici quelques exemples du contenu de voix entendues par les patients inclus dans ce protocole : « Vieux » ; « tu vas mourir » ; « t'es nulle » ; « arrête » ; « arrête-toi cela va agir sur ton cerveau ».

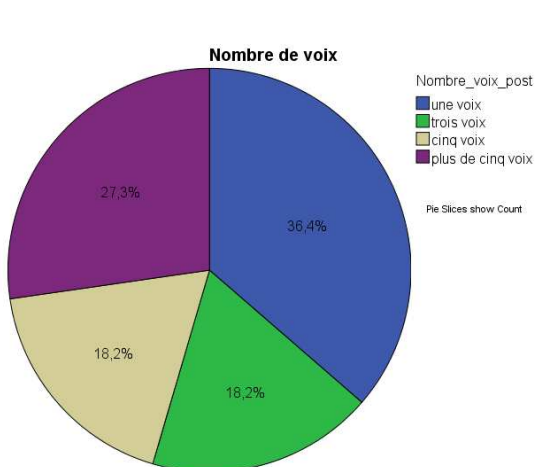


Figure V.20 : Nombre de voix entendues.

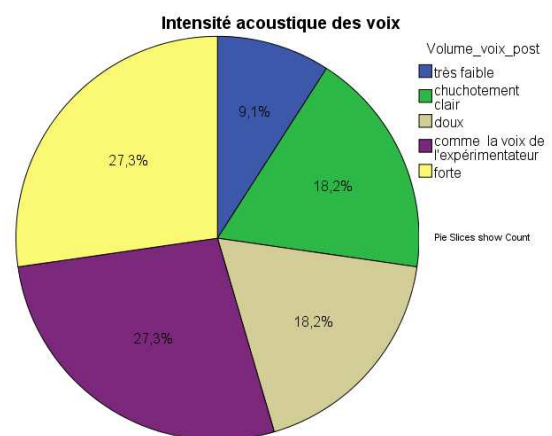


Figure V.21 : Intensité acoustique des voix entendues.

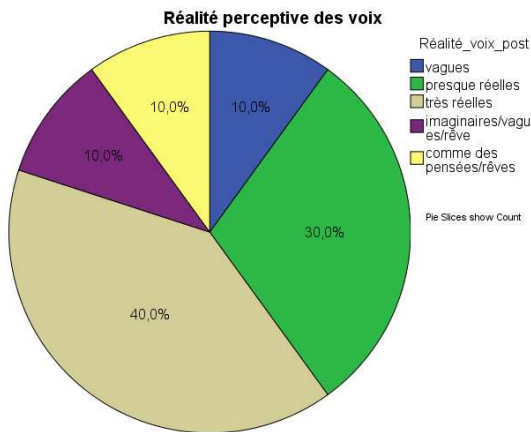


Figure V.22 : Réalité perçue des voix.

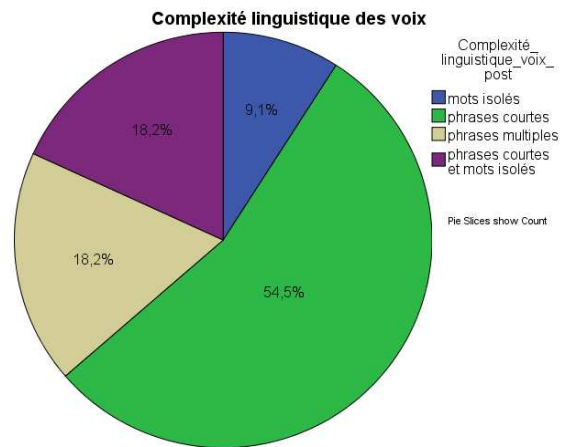


Figure V.23 : Complexité linguistique des voix.

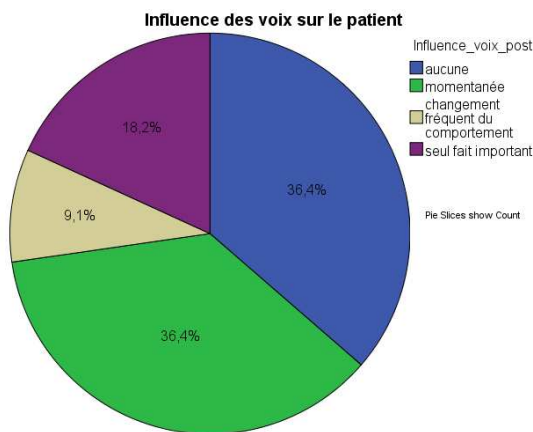


Figure V.24 : Influence des voix sur les patients.

La symptomatologie des HAVs vécues par les patients lors de l'enregistrement électromyographique correspond convenablement à celle rapportée lors du questionnaire pré-enregistrement. On peut donc penser que leur vécu hallucinatoire pendant l'expérience peut être assimilé à leur vécu hallucinatoire quotidien. Seul l'aspect angoissant du phénomène a différé. Les patients rapportaient une angoisse liée à l'HAV beaucoup moins importante qu'habituellement car ils savaient qu'il leur était demandé de laisser libre cours à leurs voix et donc ils les ressentaient comme moins subies.

## V.2 Symptomatologie des HAVs pour le protocole IRMf.

En incluant les deux versions de l'expérience (cf. chapitre IV), un total de 8 patients hallucinés (âge=29,63 ; e.t.=7,8) a été étudié dans la semaine précédant la passation de l'expérience. La symptomatologie des HAVs a été évaluée à l'aide du questionnaire PSYRATS (Haddock, 1997) ajouté de quelques questions du questionnaire élaboré pour le protocole sEMG.

Plus de la moitié de cet échantillon subissait très fréquemment (entre 11 et 50 fois par heure) des HAVs (voir figure V.25). 62,5% des patients entendaient plus de cinq « locuteurs » différents alors que les 37,5% restant n'en entendaient qu'un (voir figure V.26). Pour plus de la moitié des patients ces voix duraient quelques secondes, et pour un quart d'entre eux elles duraient plus de 10 minutes (voir figure V.27). Les voix étaient, dans la moitié des cas, masculines ou féminines indifféremment, et dans 37,5% des cas masculines. Les 12,5% des patients restant n'attribuaient pas de genre à leurs voix (voir figure V.28).

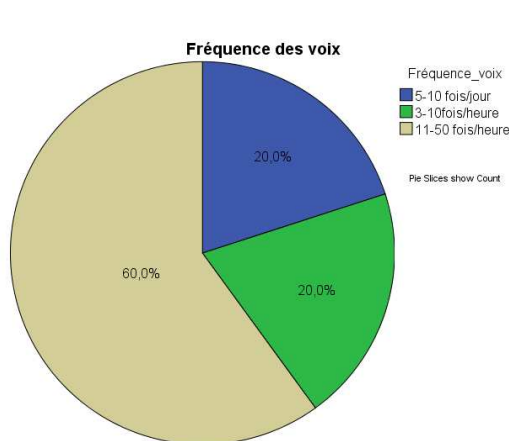


Figure V.25 : Fréquence des voix entendues.

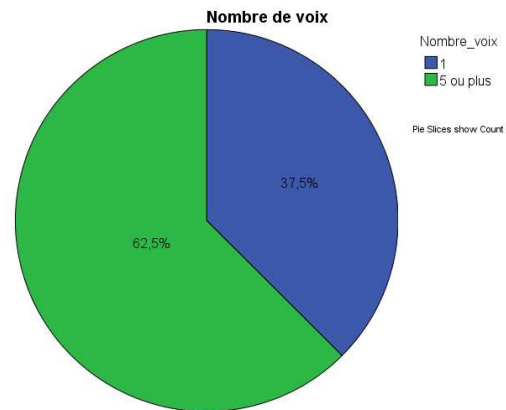


Figure V.26 : Nombre de voix entendues.

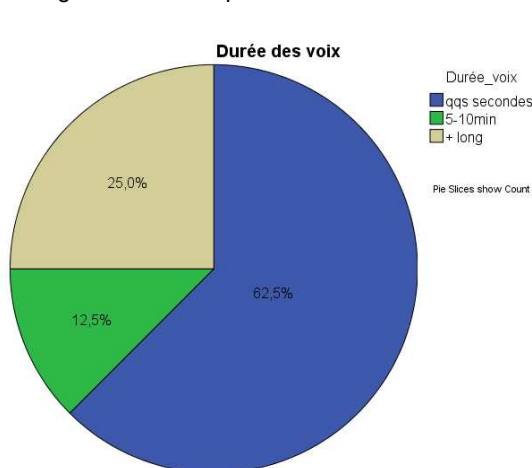


Figure V.27 : Durée des voix entendues.

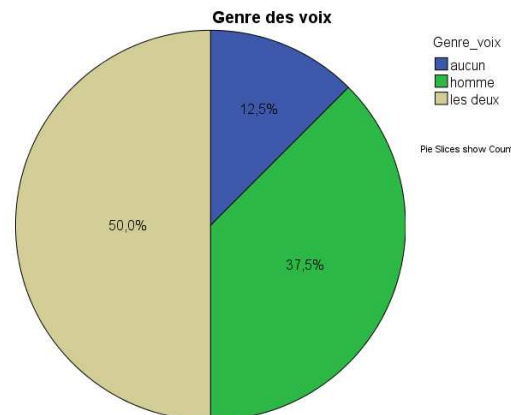


Figure V.28 : Genre des voix.

Concernant la localisation de la voix, 50% des patients la situaient à l'intérieur de la tête, l'autre moitié se divisant entre une localisation externe et une localisation multiple (voir figure V.29). La voix entendue était plus faible qu'une voix externe pour plus de la moitié de patients alors que pour un quart des patients l'audibilité était variable (voir figure V.30). A propos de la réalité attribuée à la voix, les résultats étaient très variables et ne permettent pas de faire ressortir un aspect (« imaginaires » à « très réelles ») particulier (voir figure V.31). Il semble que, dans cet échantillon, chaque patient attribue une réalité singulière à ses voix.

Dans cet échantillon, les voix ne s'adressaient préférentiellement (57,1%p) pas au patient (voir figure V.32). La question de la connaissance de la voix et de l'attribution à quelqu'un en particulier n'a pu être élucidée pour tous les patients. Sur les 6 patients ayant répondu (voir figure V.33), deux ne connaissaient pas les voix, deux les attribuaient à leur propre voix, un



l'attribuait à un membre de sa famille et pour le dernier cela variait en fonction de la voix : une était la sienne et les autres celles des voisins et des proches.

Comme pour les patients français étudiés pour le protocole électromyographique, plus de la moitié des patients n'observent pas de moment préférentiel dans la journée pour la survenue des HAVs. Un quart rapportait cependant entendre les voix davantage la nuit (voir figure V.34). Le fait d'être seul est pour la moitié des patients interrogés source d'hallucinations (voir figure V.35).

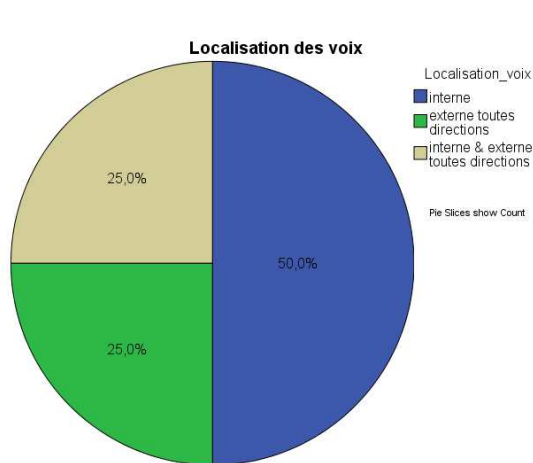


Figure V.29 : Localisation des voix.

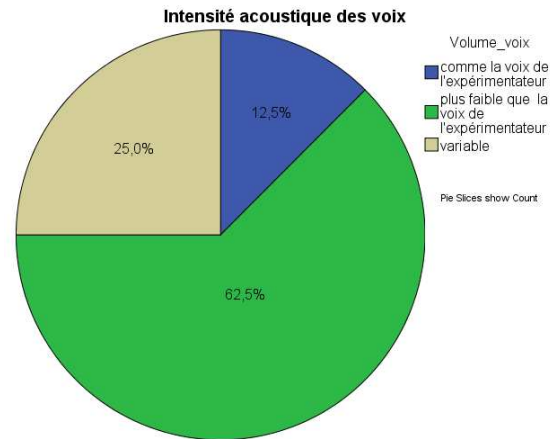


Figure V.30 : Intensité acoustique des voix.

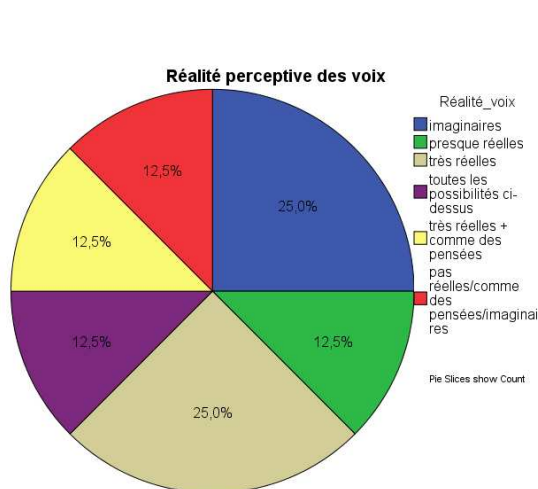


Figure V.31 : Réalité perçue par les voix.

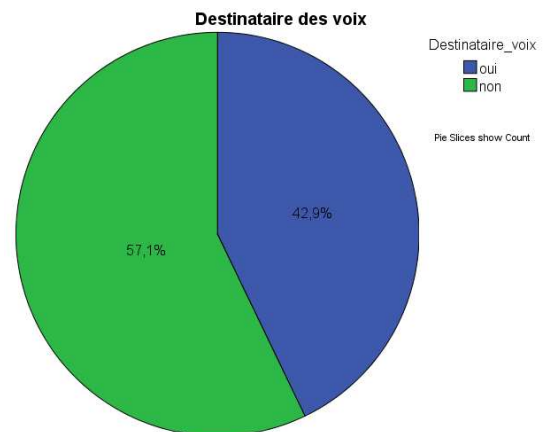


Figure V.32 : Destinataire des voix entendues.

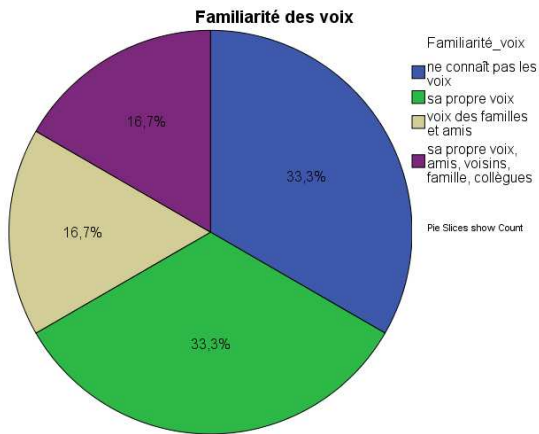


Figure V.33 : Familiarité des voix.

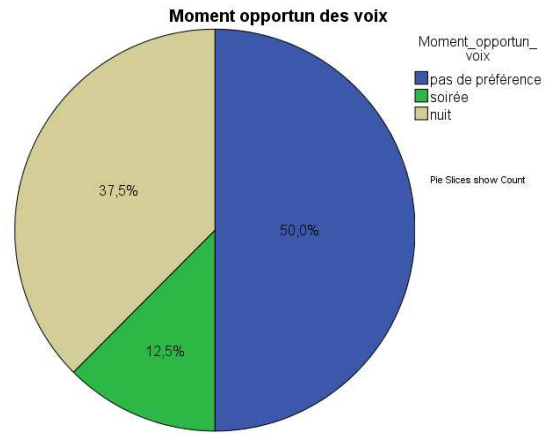


Figure V.34 : Moment dans la journée favorisant les voix.

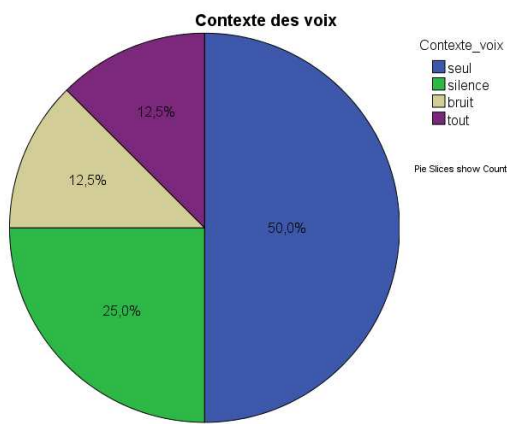


Figure V.35 : Contexte environnemental favorisant les voix.

Le contenu des voix était dans l'ensemble malveillant, même si pour plus de 40% des patients, les possibilités proposées (ordres, insultes, commentaires positifs, etc) ne reflétaient pas le contenu de leurs HAVs (voir figure V.36). Pour 6 patients, ces voix ne parlent jamais du même sujet (voir figure V.37). L'item sur les pronoms employés par les voix n'a pas été adressé à l'ensemble des patients, pour les 4 patients ayant répondu à l'item, 3 entendaient 'je', 'tu', 'il', 'elle', indifféremment, et un entendait 'il', 'elle' (voir figure V.38). La complexité linguistique consistait en des phrases brèves pour un peu plus d'un tiers d'entre eux, des mots isolés pour deux patients, un patient entendaient de longs discours et pour deux patients cela était variable (voir figure V.39).

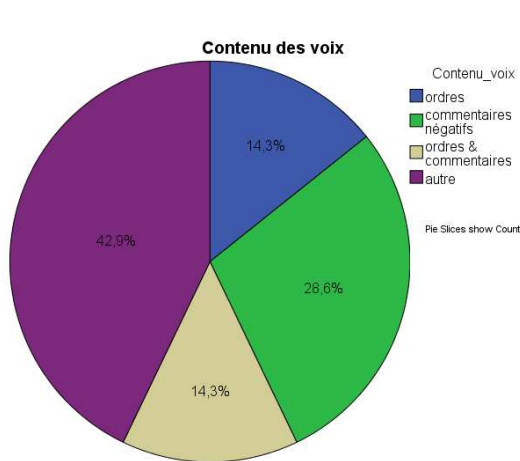


Figure V.36 : Contenu des voix.

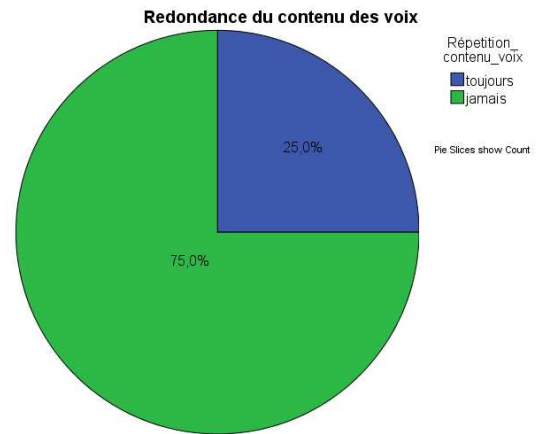


Figure V.37 : Redondance du message évoqué par les voix.

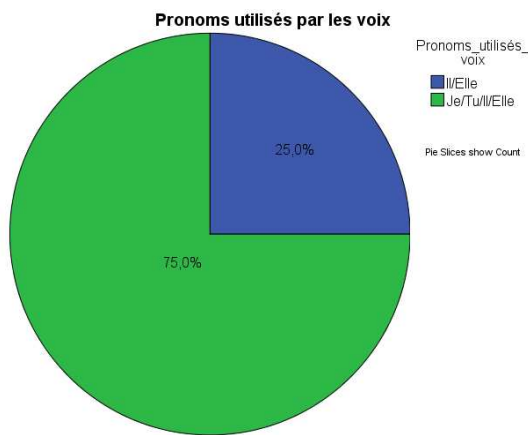


Figure V.38 : Pronoms employés par les voix.

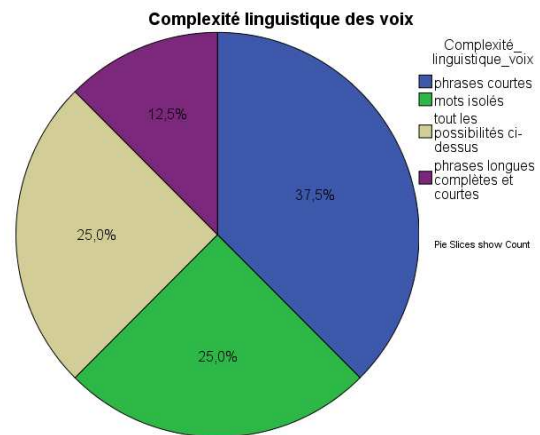


Figure V.39 : Complexité linguistique des voix

Seul un patient sur les sept interrogés sur cette question accordait une grande importance aux voix, les six autres étaient plus ou moins influencés (voir figure V.40). Une absence de trait général d'influence de la voix sur le comportement a été observée dans cet échantillon. En effet, pour la moitié des patients, l'impact émotionnel des voix était variable, un patient seulement a rapporté un impact constant sur ses émotions (voir figure V.41). Concernant la raison des voix, pour la moitié des patients, la cause était biologique et psychologique, et pour un quart, elle était supranaturelle (voir figure V.42).

Non comme les patients français, trois grandes stratégies de réduction des voix ont émergé (voir figure V.43). 50% des patients utilisent la concentration sur une autre activité, si possible physique comme mécanisme de réduction. Un quart d'entre eux écoute de la musique et le dernier quart utilise la méditation et la prière.

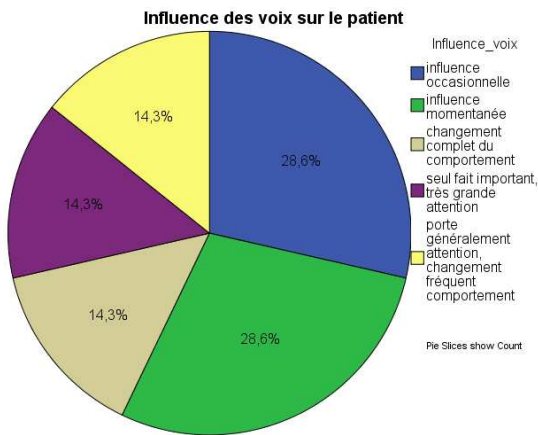


Figure V.40 : Influence des voix sur le patient.

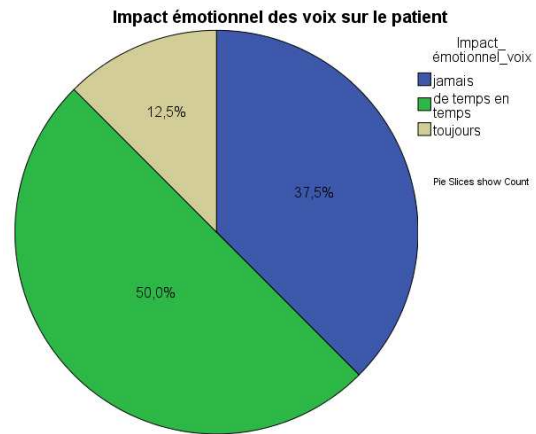


Figure V.41 : Impact émotionnel des voix sur le patient.

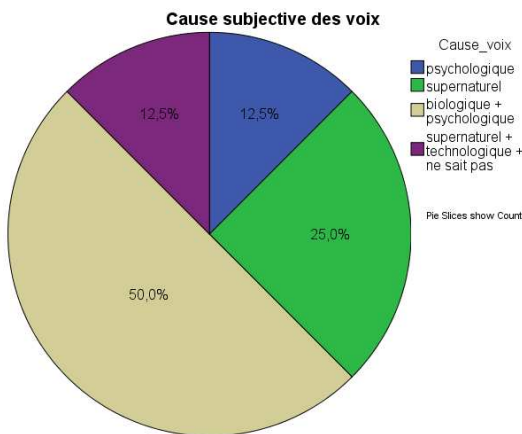


Figure V.42 : Cause subjective des voix.

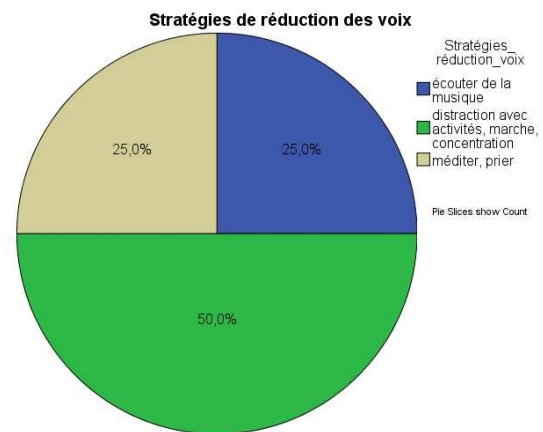


Figure V.43 : Stratégies de réduction des HAVs employées par les patients.

Dans cet échantillon de sujets, les résultats étaient un peu plus variables que pour l'échantillon enregistré en électromyographie. Cela est dû au fait que les patients pour le protocole IRMf étaient dans l'ensemble stabilisés et que les aspects d'influence et d'impact émotionnel par exemple étaient donc moins équivoques. Pour autant, il est tout de même possible de dégager des grands axes tels qu'une fréquence horaire abondante avec une durée de quelques secondes, la perception de plusieurs « locuteurs » différents et un contenu négatif.

### V.3 Bilan de la symptomatologie des HAVs pour l'ensemble des protocoles.

Il a été décidé de regrouper les deux échantillons de patients hallucinés pour tenter d'extraire d'éventuelles caractéristiques phénoménologiques représentatives. Parmi les 19 patients examinés, (âge=34,74 ; e.t. = 10,71), 9 étaient des hommes (âge=33,89 ; e.t. = 12,13) et 10 des femmes (âge=35,5 ; e.t. = 9,87).

Il apparaît que les HAVs sont très fréquentes dans la population étudiée (jusqu'à 50 fois par heure pour plus d'un tiers d'entre eux) (voir figure V.44). La durée de la voix était principalement de quelques secondes (voir figure V.45). Le nombre de « locuteurs » différents entendus était supérieur à 5 dans 47,4% des cas (voir figure V.46) et ils pouvaient être indifféremment des hommes ou des femmes (voir figure V.47). Cependant, concernant l'attribution de la voix à une personne connue ou pas, les résultats étaient beaucoup plus variables et même si la famille était davantage représentée, elle n'était pas unique (voir figure V.48).

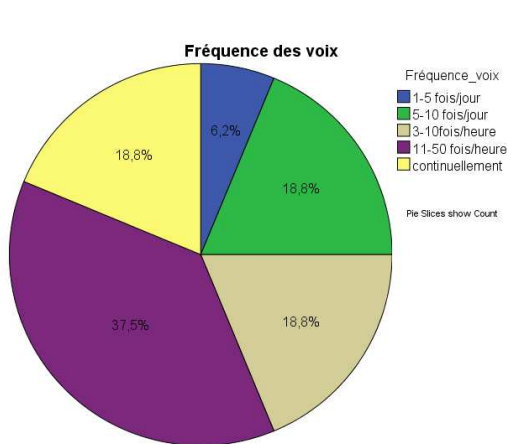


Figure V.44 : Fréquence des voix.

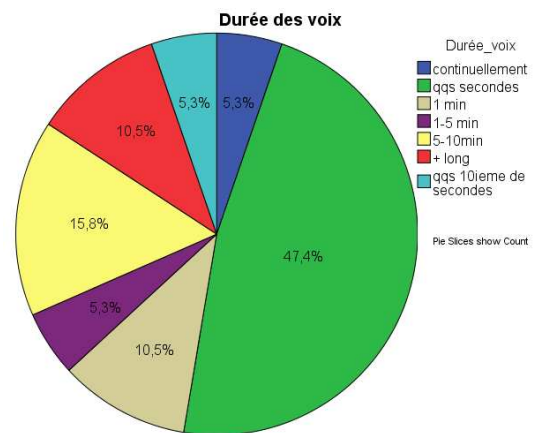


Figure V.45 : Durée des voix.

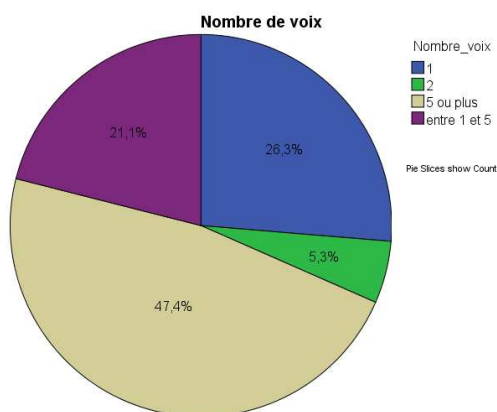


Figure V.46 : Nombre de voix.

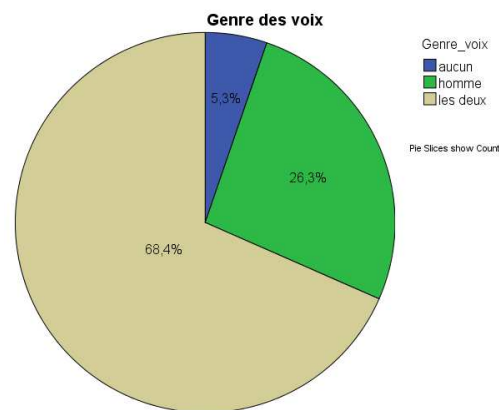


Figure V.47 : Genre des voix.

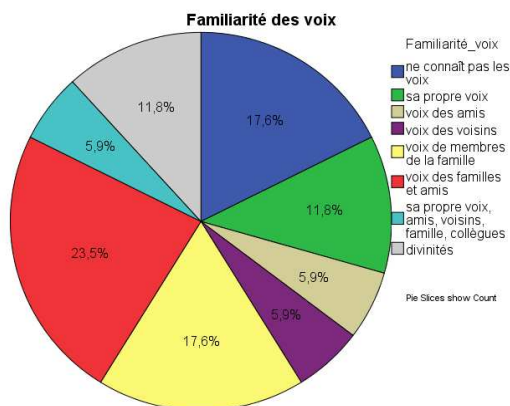


Figure V.48 : Familiarité des voix.

Dans la moitié des cas, les voix s'adressaient au patient (voir figure V.49), en utilisant préférentiellement le pronom 'tu' mais l'utilisation d'autres pronoms survenait également (voir figure V.50). La localisation de la voix était variable, ainsi 42% des patients l'entendaient à l'intérieur, 42% à l'extérieur et environ 16% les deux à la fois (voir figure V.51). L'audibilité de la voix entendue était assez faible pour plus de la moitié des patients (voir figure V.52), la réalité perçue était quant à elle fluctuante, allant d'une perception imaginaire à une perception très réelle (voir figure V.53).

A l'instar des études séparées des échantillons, il n'existait pas de moment préférentiel prégnant pour les HAVs (voir figure V.54). Il en est de même pour le contexte environnemental : bien que le silence ou le fait d'être seul ait été évoqué pour 21% et 31% des patients respectivement, d'autres contextes comme un environnement bruyant intervenaient aussi (voir figure V.55).

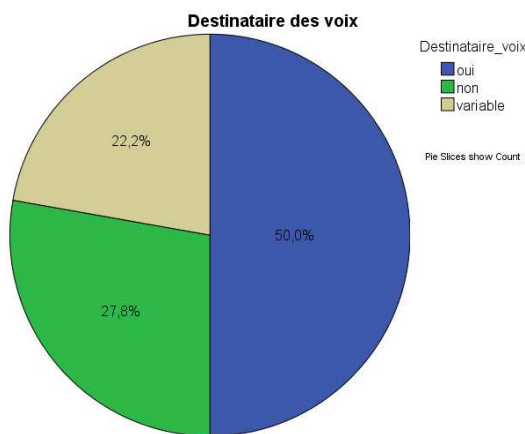


Figure V.49 : Destinataire des voix.

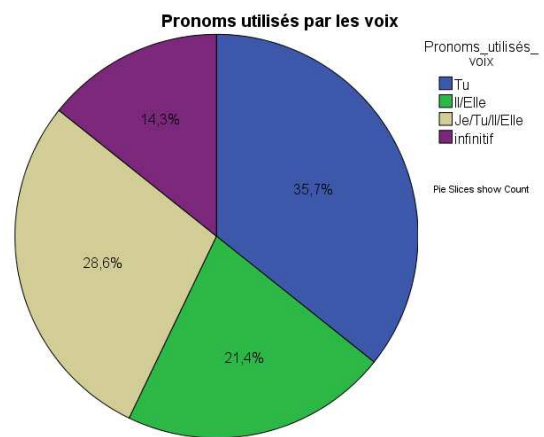


Figure V.50 : Pronoms employés par les voix.

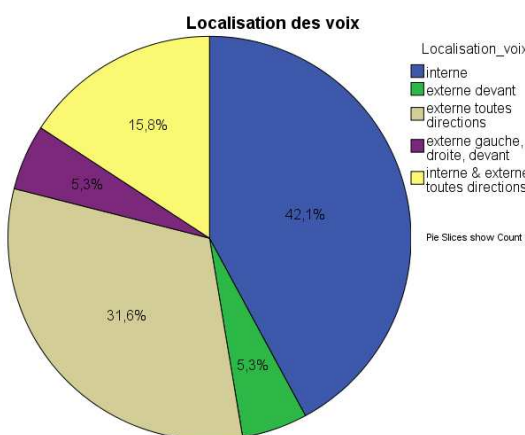


Figure V.51 : Localisation des voix.

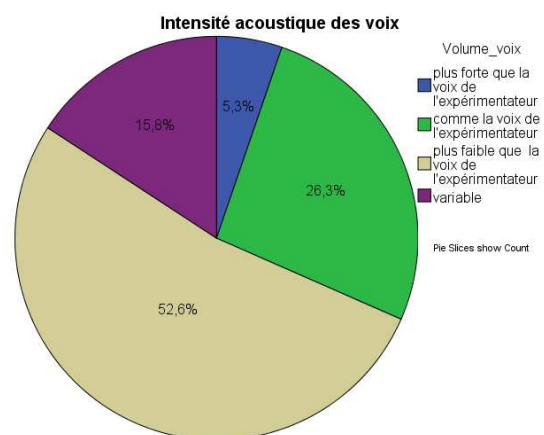


Figure V.52 : Intensité des voix.

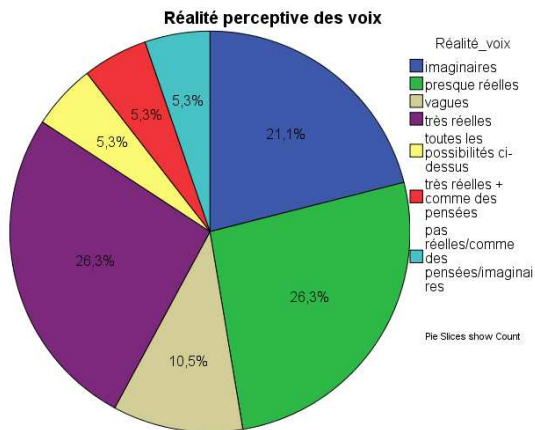


Figure V.53 : Réalité perçue des voix.

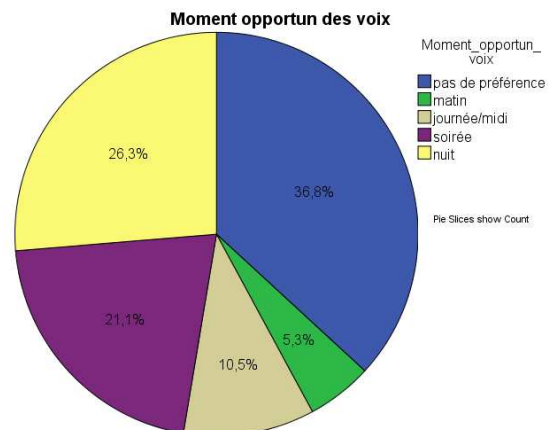


Figure V.54 : Moment favorisant la survenue des voix.

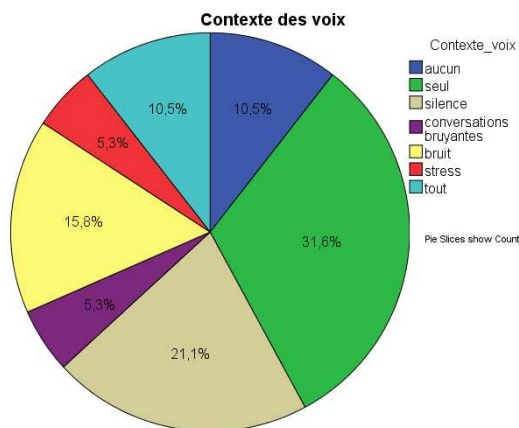


Figure V.55 : Contexte de survenue des voix.

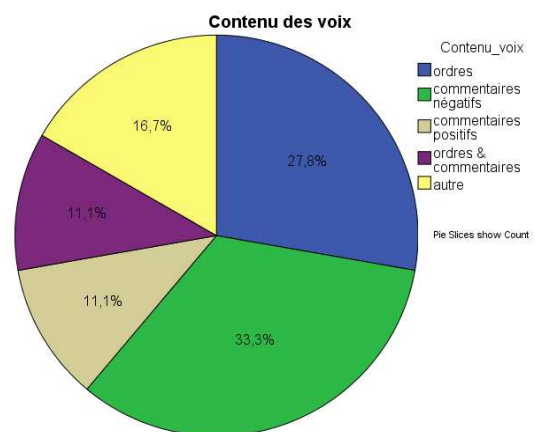


Figure V.56 : Contenu des voix.

Le contenu de la voix était majoritairement malveillant avec l'occurrence d'ordres et de commentaires négatifs à propos du patient (voir figure V.56). Ce contenu était souvent récurrent (voir figure V.57). De manière générale, c'étaient des mots isolés et/ou des phrases brèves qui étaient entendus par les patients (voir figure V.58), ce que l'on peut mettre en lien avec la durée généralement brève des HAVs.

L'influence des HAVs sur le comportement des patients était dans l'ensemble importante (voir figure V.59) et générait des conséquences émotionnelles dans la majorité des cas (voir figure V.60).

Les causes subjectives évoquées par les patients par rapport à l'entente de voix étaient assez diverses (voir figure V.61), ce qui représente la variabilité des patients quant à la compréhension et l'acceptation de la maladie.

Les stratégies de réduction d'occurrence des HAVs étaient diverses et variées ; environ un tiers des patients écoutaient de la musique et environ 20% se concentraient sur une autre activité. Les autres patients avaient des stratégies plus spécifiques telles que prier ou bouger la tête (voir figure V.62).

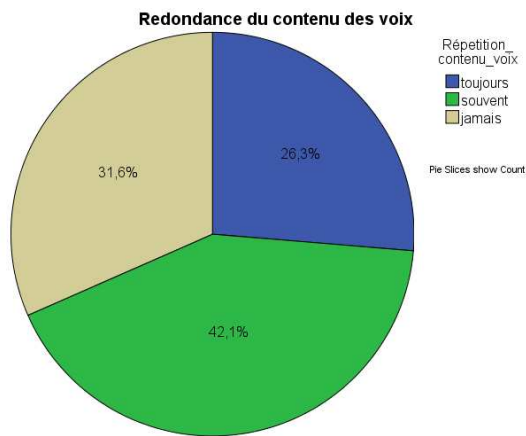


Figure V.57 : Redondance du message évoqué par les voix.

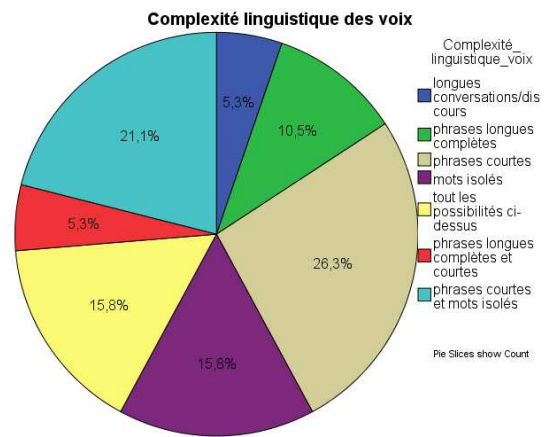


Figure V.58 : Complexité linguistique des voix.

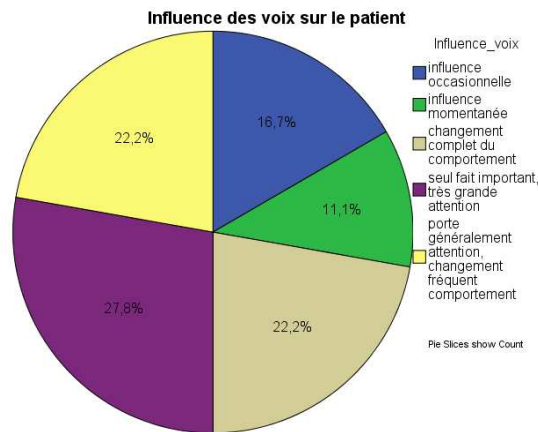


Figure V.59 : Influence des voix sur le patient.

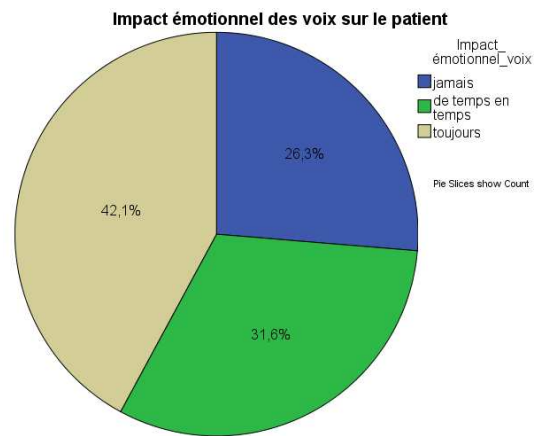


Figure V.60 : Impact émotionnel des voix sur les patients.

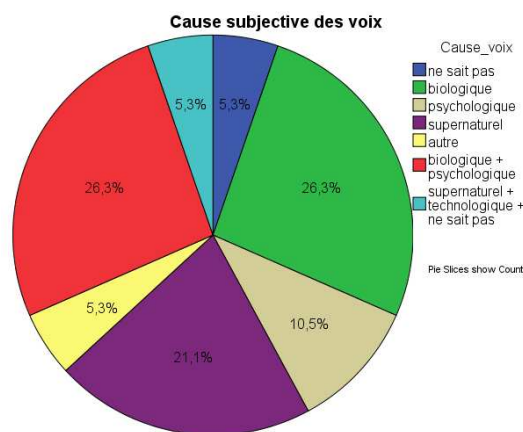


Figure V.61 : Cause subjective des voix.

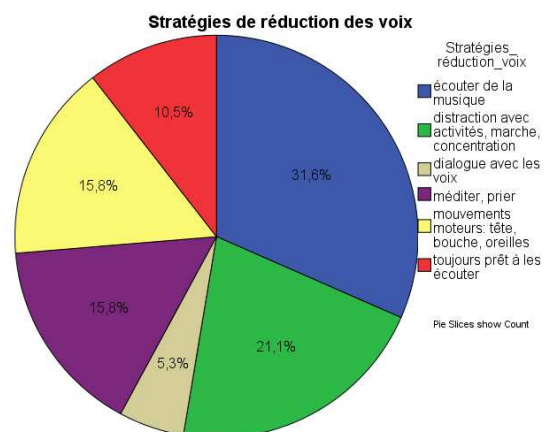


Figure V.62 : Stratégies de réduction des voix employées par les patients.



## V.4 Conclusions sur la symptomatologie

### V.4.1 Bilan phénoménologique

La symptomatologie qui émerge des 19 patients étudiés suggère que les HAVs sont bien des voix entendues et non pas des pensées intérieures : elles ont, dans la majorité des cas, des qualités acoustiques et d'attribution bien définies. De plus ces caractéristiques se rapportent de façon similaire à celles des HAVs décrites dans la littérature (Oulis *et al.*, 1995 ; Nayani, & David, 1996 ; Stephane *et al.*, 2003 ; Hunter, 2004 ; Copolov, Trauer, & MacKinnon, 2004) et exposées dans le chapitre II. En résumé, les HAVs subies par les patients participant à nos expériences sont effectivement très fréquentes, d'une intensité acoustique conséquente et présentent un contenu négatif. Les patients ont peu de contrôle sur ces voix et la plupart ne font pas l'association avec leur maladie. La question de la distinction entre les HAVs et la parole intérieure n'a pas été traitée mais, au moins dans le protocole de recueil de traces musculaires oro-faciales, l'appui sur un bip pour identifier les HAVs montre que les patients font nettement la différence entre les deux événements cognitifs, observation faite dans d'autres études (Hoffman, Varanko, Gilmore, & Mishara, 2008).

En accord avec les résultats d'études précédentes (Nayani, & David, 1996 ; Hunter, 2004 ; Copolov, Trauer, & MacKinnon, 2004 ; Hoffman, Varanko, Gilmore, & Mishara, 2008), la dimension « localisation de la voix » n'a pas été franchement déterminée. La majorité des patients est capable de situer la voix mais cela est variable entre l'intérieur de la tête et l'extérieur. Une minorité n'est cependant pas en mesure de localiser la voix ou alors la localisation est variable. Cela implique que les HAVs internes, pendant un temps, considérées comme pseudo-hallucinations (cf. § I.1), ne sont pas moins réelles et envahissantes que celles provenant de l'extérieur. On peut alors supposer que l'implication de la localisation de la voix dans un suivi clinique n'est plus pertinente (Copolov, Trauer, & MacKinnon, 2004) mais peut cependant être prise en compte par les thérapies pour ajuster ces dernières en fonction du patient.

Les circonstances environnementales favorables à l'occurrence d'HAVs ainsi que les stratégies de réduction de ces dernières suggèrent que les activités focalisant sur les perceptions internes telles qu'être seul, regarder la télé, être dans le silence entraînent la centralisation vers soi et l'occurrence de pensées volantes pouvant se transformer en HAVs (Morrison, 2001). A l'inverse, des activités de distraction centrées sur l'extérieur comme parler à quelqu'un d'autre ou exercer une activité physique permettraient de réduire le flux de pensées internes amenant peut-être les HAVs. Une autre circonstance beaucoup citée est le stress. D'après Beck et Rector (2003), quand les personnes sont en état de stress ou d'anxiété, leur taux de vulnérabilité diminue ce qui peut rendre leur perception plus ambiguë et déclencher des expériences hallucinatoires. Pour ces auteurs, il existe de ce fait une interaction entre la vulnérabilité au déclenchement des HAVs et les facteurs endogènes et exogènes de la vie (émotionnels, stimulation externe, environnants).

Le contenu de la voix, largement malveillant, ajouté à l'attribution de la voix à un membre de la famille, peut s'expliquer en termes de réminiscences d'expériences traumatiques passées

(David, 2004). A ce propos, certains des patients enregistrés explicitaient clairement que la ou les voix entendues étaient celles de membres de la famille (père, oncle) et itéraient des énoncés que les patients avaient effectivement entendus étant enfant (« tu es nulle », « arrête ça »). Ces observations peuvent être mises en lien avec une explication mnésique du phénomène (Morrison, 2001 ; Waters, Badcock, Michie, & Mayberry, 2006). On pourrait donc suggérer que les événements traumatiques de l'enfance influent de façon considérable sur l'apparition des HAVs et le contenu de celles-ci. La confiance et l'estime de soi influencent aussi le contenu malveillant. Cela pourrait s'expliquer par nos croyances métacognitives, c'est-à-dire les conceptions que nous avons sur notre cognition (intelligence, apprentissage, contenu de la pensée) (Wells, 1995 cité par Morrison, 2001). On pourrait en effet proposer que, du fait de leur valence négative, les pensées négatives à l'encontre de soi soient d'une part plus verbalisées en utilisant le 'tu' et d'autre part, plus facilement attribuées à un agent externe qu'à soi (Johns, & McGuire, 1999 ; Morrison, 2001). En résumé, le contenu et les croyances vis-à-vis des HAVs influencent l'affect et le comportement du patient (Beck, & Rector, 2003).

Un facteur de la variabilité des résultats de l'ensemble des patients, notamment ceux concernant la cause subjective des HAVs, par rapport aux résultats plus tranchés de chaque échantillon est la stabilisation clinique du patient. Les patients enregistrés en électromyographie souffraient tous d'HAVs persistantes et la plupart étaient en phase aigüe de la maladie alors que ceux enregistrés en neuroimagerie étaient plus stabilisés et n'ont par exemple pas souffert d'HAVs durant la phase scanner. La variabilité des résultats peut aussi être interprétée comme illustrant le continuum de l'expérience hallucinatoire, en opposition avec le concept dichotomique (perception normale vs. HAV) de cette même expérience (Larøi, 2006).

Les questions concernant l'accent et l'âge de la voix ainsi que l'occurrence des différents « locuteurs » au sein d'une même HAV ou non et l'évolution temporelle de la voix n'ont pas pu être traitées. Ces aspects seront à inclure dans les prochains tests pour approfondir la compréhension des caractéristiques acoustiques et des associations entre la symptomatologie des voix et celle des patients. De la même façon, la question du dialogue avec la voix n'a pas été examinée. Comment les patients, en quelques secondes, peuvent-ils entendre une voix et lui répondre avec leur « propre » voix ? Il s'agit en effet du même contexte environnemental (silence, stress, bruit, etc) mais pas de la même attribution (autrui vs. soi). Une amélioration des questionnaires porterait ainsi aussi sur l'inclusion d'une question sur les dialogues intérieurs.

#### ***V.4.2 Lien avec le traitement thérapeutique des HAVs***

La majorité des patients accueillait l'entretien de manière favorable. Les patients avaient l'air heureux de pouvoir partager leurs expériences avec quelqu'un sans être jugés. Par ailleurs, la passation de questionnaires avant les enregistrements musculaires ou cérébraux permettait une mise en confiance entre l'expérimentateur et le patient. Ce type de questionnaire permet ainsi de mieux rendre compte du vécu du patient vis-à-vis de ses voix et donc de travailler avec lui sur comment les contrôler et réduire leur impact émotionnel.

Plusieurs techniques existent en effet pour diminuer le phénomène hallucinatoire. La pharmacothérapie est dominante et souvent nécessaire, elle n'est cependant pas toujours efficace (certains patients ne sont pas réceptifs) et ne permet pas une disparition complète du phénomène. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive à basse fréquence (cf. annexe

II.2.4) appliquée sur la région pariéto-temporale entraîne une réduction significative des HAVs (Hoffman *et al.*, 2003 ; Poulet *et al.*, 2005), mais son effet est limité à quelques mois. De plus, comme pour le traitement médicamenteux, tous les patients ne sont pas réceptifs à cette technique (McIntosh *et al.*, 2004). De manière générale, les thérapies existantes ne permettent pas la disparition du phénomène mais visent plutôt à réduire certaines caractéristiques de sa symptomatologie telles que la fréquence, le contenu et surtout l'impact émotionnel. Une étude de Miller (1996) a montré que la thérapie n'entraîne pas la disparition complète des HAVs mais permet des réductions dans la fréquence et l'intensité de celles-ci. Une grande importance doit également être portée aux croyances des patients vis-à-vis de leurs pensées (Morrison, Haddock, & Terrier, 1995). Les thérapies comportementales telles que la CBT (*cognitive behavioural therapy*, thérapie cognitivo-comportementale) travaillent davantage sur les aspects psychologiques et métacognitifs liés aux HAVs dans le but d'améliorer la vie quotidienne du patient (Rector, & Beck, 2001 pour une revue des thérapies comportementales). Nous avons également constaté lors de nos expériences que le contenu des HAVs est fréquemment lié au passé familial (exemple de HAV entendue « je vais te tuer » qui correspond à ce qu'un père disait à une patiente durant son enfance ; Nayani, & David, 1996), il serait donc aussi important de prendre en compte l'histoire familiale du patient.

Aucun de ces traitements n'est pleinement efficace tout seul, une bonne approche serait par conséquent d'associer ces différentes techniques en tenant compte de la personnalité du patient, telles que son passé et ses croyances pour travailler de façon optimale vers une meilleure appréhension et une réduction du phénomène hallucinatoire.

Etudier spécifiquement et précisément la symptomatologie des HAVs permet une compréhension plus approfondie de la complexité et de la diversité du phénomène hallucinatoire et par conséquent l'élaboration de modèles explicatifs et de thérapies approprié(e)s à la grande hétérogénéité de l'expérience.

## Chapitre VI

# Conclusions et perspectives : vers un modèle intégratif des HAVs dans la schizophrénie

---

## VI.1 Conclusions des études

### *VI.1.1 Symptomatologie des HAVs*

L'étude phénoménologique des HAVs vécues par 19 patients enregistrés a montré que plusieurs aspects les définissaient et les rendaient très hétérogènes et complexes. Certaines caractéristiques telles que la fréquence, le nombre de voix, la durée des voix, l'intensité de la voix, le contenu et sa redondance, la complexité linguistique et l'impact émotionnel apparaissent comme similaires pour la majorité des patients. Les HAVs seraient ainsi en général, très fréquentes et courtes, composées de mots et de phrases courtes à valence négative et dont le sujet est souvent récurrent. Plusieurs voix distinctes seraient entendues à un niveau acoustique légèrement plus faible que la parole à voix haute. Ces voix affecteraient fortement les patients émotionnellement. A l'inverse d'autres aspects tels que la localisation de la voix, sa personnification, le contexte environnemental dans lequel elle survient, les stratégies de réduction employées et la cause subjective donnée seraient beaucoup plus variables d'un patient à l'autre. On peut suggérer que ces aspects font davantage appel à la personnalité et au vécu (familial, professionnel) de chacun et diffèrent par conséquent d'un patient à l'autre. Cette étude nous a ainsi permis de confirmer la grande hétérogénéité du phénomène hallucinatoire et de montrer l'importance de sa prise en compte dans l'élaboration d'un modèle explicatif des HAVs pertinent. Au-delà de la mise en évidence des caractéristiques perceptives, cette étude a montré que les facteurs de mémoire d'expérience personnelle, notamment familiale, jouent un rôle considérable dans l'expérience hallucinatoire et sur l'impact émotionnel sur les patients.

L'étude phénoménologique des HAVs a aussi permis de montrer que celles-ci partageaient des caractéristiques communes avec la production de parole intérieure telles que

l'utilisation d'une syntaxe typique de la parole (entente de véritables phrases, même courtes et pas seulement des concepts ou des idées non verbalisées) ou l'emploi de contours prosodiques propres à la parole (notamment dans les injonctions, dénigrement, etc.). De plus, cette étude a montré que les HAVs correspondent le plus souvent à la voix de personnes de l'entourage du patient. Dans la parole intérieure, on peut imaginer des dialogues ou échanges verbaux entre soi et d'autres personnes. Il nous est possible, par exemple, de nous imaginer parlant avec notre frère, et il est même possible d'imaginer ce que notre frère nous répondrait. Ainsi, lors de la parole intérieure, on peut générer différentes voix, avec différentes intonations, différents timbres, typiques des personnes que nous connaissons. Tout ceci montre que les HAVs ne sont pas simplement des pensées non verbalisées mais correspondent bien à des productions verbales intérieures et confirme ainsi le lien entre les HAVs et la production de parole intérieure.

Toutefois, les patients semblent faire la différence entre « se parler dans sa tête » et « entendre une voix ». Les patients expliquent souvent que les voix ont presque la clarté de la voix de quelqu'un qui parlerait à côté d'eux. Il semble ainsi que les HAVs ont un caractère de clarté, d'intensité que ne revêt pas la parole intérieure. Ceci peut être mis en lien avec les hyper-activations cérébrales observées dans le cortex auditif associatif lors d'HAVs.

### **VI.1.2 Traces physiologiques des HAVs**

L'électromyographie de surface a été utilisée pour le recueil de traces musculaires oro-faciales lors de la lecture à voix haute, lors de la lecture en parole intérieure, lors de périodes hallucinatoires et lors de périodes de repos. Ces mesures ont été menées chez 12 sujets sains et 11 patients schizophrènes. Les résultats ont montré une importante variabilité inter-sujets et inter-muscles. Des tendances ont toutefois pu être dégagées. L'orbiculaire inférieur est apparu comme le muscle pour lequel nous avons mesuré les plus fortes valeurs dans l'ensemble des deux groupes. Il présentait des valeurs significativement plus importantes que celles pour l'orbiculaire supérieur lors de la production de parole à voix haute. De plus, ce muscle montrait des activations plus élevées en phase hallucinoire par rapport à la phase de repos pour la majorité des patients schizophrènes. Ce résultat est en accord avec des études antérieures (Gould, 1948 ; McGuigan, 1966) qui ont suggéré une activité myoélectrique des lèvres et du menton liées aux HAVs. Ainsi pour la première fois depuis le débat des années 1970, nous mettons objectivement en évidence l'existence d'une activation musculaire oro-faciale pendant les HAVs. Malgré l'absence de significativité franche, les tendances observées apportent de nouveaux éléments en faveur d'une explication productive des HAVs. Dans le cadre des modèles à origine productive, les HAVs seraient une production de parole intérieure mal interprétée et attribuée à un agent externe. Malgré l'absence d'exécution motrice visible, la production de parole intérieure entraînerait l'émission de commandes motrices. Les tendances à l'augmentation d'activation musculaire de l'orbiculaire inférieur en période hallucinoire par rapport à une période de repos suggèrent une production de commandes motrices lors de ce phénomène et sont cohérentes avec une hypothèse productive des HAVs. Ce résultat pourrait par exemple être pris en compte dans l'élaboration de techniques thérapeutiques travaillant notamment sur la méditation et sur la prise de conscience articulaire (des exercices de relâchement musculaire par exemple).

Les résultats sur la lecture en parole intérieure chez les sujets sains confortent les études préliminaires d'activation musculaire lors de la parole intérieure (Livesay, *et al.*, 1996, cf. chap

III) et permettent de préciser l'adaptation du modèle de contrôle moteur (cf. § 1.2.2.1) en montrant qu'il existe bien une émission de commandes motrices lors de la production de parole intérieure et que celles-ci seraient inhibées, probablement au niveau du cortex moteur, ce qui ne déclencherait pas la mise en mouvement du système articulaire. Nous reviendrons sur ce modèle plus bas.

### ***VI.1.3 Substrats cérébraux liés à la génération de pensée verbale***

Dans cette expérience IRMf, deux conditions ont été testées : une condition de génération de pensée verbale et une condition d'écoute de définitions. 10 sujets contrôles et 5 patients schizophrènes dont un souffrant d'HAVs ont été enregistrés pour la version pilote. La version finalisée comptait 14 sujets contrôles et 14 patients schizophrènes dont 7 souffraient d'HAVs. Une analyse en composantes principales contraintes a permis d'extraire respectivement six et quatre composantes pour la version pilote et celle finalisée.

#### *Version pilote*

L'extraction de six composantes a mis en évidence une différence entre le groupe de sujets sains contrôles et le groupe de patients schizophrènes localisée dans les régions temporales auditives et les régions cingulaires antérieures. Quelle que soit la condition, les patients schizophrènes activaient davantage ces régions par rapport aux sujets sains. Lors de la perception auditive langagière uniquement, ils activeraient davantage le réseau impliquant les régions temporales auditives d'une part et le réseau par défaut d'autre part. Ces résultats suggèrent que l'hyper-activation du réseau temporal-cingulaire antérieur est caractéristique de la schizophrénie et qu'il pourrait être un état nécessaire (mais pas suffisant) pour la présence d'HAVs.

#### *Version finalisée*

L'extraction de quatre composantes a permis l'observation d'une différence entre les groupes de sujets sains, sujets schizophrènes hallucinés et sujets schizophrènes non hallucinés localisée dans le cortex visuel et dans les régions cingulaires antérieures. Ce réseau d'activations cérébrales anti-corrélées était davantage représenté chez les patients schizophrènes en général et chez ceux ne souffrant pas d'HAVs en particulier, par rapport aux sujets sains. Les stimuli ainsi que les intervalles entre stimuli consistaient en des images (objets ou planètes) et étaient présentés visuellement sur un écran. Les patients schizophrènes porteraient alors davantage d'attention aux stimuli visuels, en condition de génération de pensée verbale notamment. Par ailleurs, lors de la condition de perception auditive, il semblerait que les patients schizophrènes hallucinés activent davantage leurs régions temporales auditives par rapport aux autres groupes, évoquant une potentielle hyper-activation de ces régions en lien avec la présence d'HAVs. Pour autant, ces résultats ne nous permettent pas de démarquer les patients schizophrènes avec HAVs des patients schizophrènes sans HAVs concernant des mécanismes cognitifs potentiellement différents.

Le fait que les résultats des deux versions ne soient pas concordants indique que des expériences complémentaires doivent être menées avec plus de patients pour renforcer (ou contredire) les tendances observées dans l'une et l'autre version.

## VI.2 Discussion: propositions pour un modèle intégratif des hallucinations auditives verbales dans la schizophrénie

Les résultats des différentes expériences physiologique et cérébrale présentées ici me permettent d'affiner les modèles existants sur l'origine et le mécanisme des HAVs. Il a été décrit au chapitre II (section 3) une liste non exhaustive des modèles proposant une explication du phénomène hallucinatoire. L'ensemble de ces modèles avance des hypothèses plausibles mais aucun ne permet la compréhension complète de ce phénomène complexe. Comme nous l'avons vu au chapitre II, les modèles perceptifs suggèrent une imagerie mentale auditive trop intense par rapport aux autres représentations mentales et prédisent une hyper-temporalité latente chez les patients schizophrènes hallucinés (Mintz, & Alpert, 1972 ; Hoffman, & McGlashan, 1997). Les modèles productifs suggèrent que les HAVs dérivent d'une mauvaise attribution de la parole intérieure (Hoffman, 1986 ; Bentall, 1990 ; Frith, 1992 ; Jeannerod, 2009). De manière générale, ces modèles prédisent une déconnexion fronto-temporale où les aires frontales de production de la parole intérieure ne parviendraient plus à communiquer avec les aires temporales de perception de la parole et conduiraient à la non-reconnaissance de l'autoproduction de parole intérieure et à l'attribution à un agent externe. Cette déconnexion se traduirait par une hyper-temporalité lors de l'auto-génération de parole intérieure. Ainsi, dans les deux catégories de modèles, les aires temporales de perception de la parole seraient anormalement activées, ce qui est cohérent avec les études de neuroimagerie que j'ai faites chez les patients schizophrènes et les patients schizophrènes hallucinés (cf. section II.2.2).

Certains auteurs proposant des modèles productifs (Frith, 2002 ; Seal, Aleman, & McGuire, 2004 ; Jones, & Fernyhough, 2007a,b) ont utilisé le modèle de contrôle moteur de la parole décrit au paragraphe 2.2 du chapitre I pour appuyer leurs hypothèses sur les HAVs. Ce modèle décrit la production de parole à voix haute et suggère qu'il y aurait deux modèles internes contrôlant cette production. Un modèle inverse permettrait l'émission de commandes motrices et la production effective de parole qui a pour conséquence une expérience sensorielle. Un modèle direct générerait une prédiction des actes moteurs et de leurs conséquences perceptives à partir d'une copie des commandes motrices (copie d'efférence) et servirait à contrôler et anticiper les conséquences de l'action de parole. Les différents auteurs appliquent ensuite ce même modèle à la parole intérieure. Dans ce cadre, ils suggèrent que les HAVs découleraient d'une défaillance dans le système de prédiction : les conséquences prédites ne seraient alors plus disponibles rendant l'action de parole non anticipée, [la parole reste intentionnelle mais elle n'est simplement pas ressentie comme telle] et privant le sujet de l'impression qu'il est l'auteur de l'action en cours qui devient donc vécue comme ayant été produite par autrui (Frith, 1992 ; Seal, Aleman, & McGuire, 2004 ; Jones, & Fernyhough, 2007a,b).

Notons que lorsque nous parlons, on mesure normalement une atténuation de nos aires perceptives (Houde *et al.*, 2002; Martikainen, Kaneko, & Hari, 2005 ; Ford, Gray *et al.*, 2005 ; cf. § 1.2.2.1). Il a été proposé que cette atténuation résulte directement ou indirectement de la prédiction effectuée par le modèle direct. L'atténuation sensorielle permettrait la distinction entre des stimuli autoproduits et des stimuli externes et serait ainsi à l'origine du sentiment d'agentivité (Frith, 1992 ; Martikainen, Kaneko, & Hari, 2005). Or plusieurs études mettent en avant une non-

atténuation des aires perceptives en parole chez les patients schizophrènes (cf. § II.3.4 ; §. II.3.5) associés à des déficits d'attribution de l'action (cf. § II.3.3). Cette observation constitue dans la littérature un argument fort pour l'hypothèse d'une défaillance de la prédiction conduisant à des troubles de l'agentivité chez les patients schizophrènes.

### **VI.2.1 Considérations sur le modèle de contrôle moteur**

L'étude approfondie de la littérature à ce sujet a entraîné la mise en avant de plusieurs considérations sur le modèle de contrôle de la parole, appliqué aux sujets sains. Elle a conduit à se poser un certain nombre de questions qui semblent cruciales dans la construction d'un modèle explicatif des HAVs à partir du modèle du contrôle moteur de la parole (voir figure VI.1).

#### *Parole à voix haute*

##### Origine de l'atténuation sensorielle

Une première considération est l'origine de l'atténuation perceptive : la plupart des études (Blakemore, Frith, & Wolpert, 2000, Houde *et al.*, 2002) proposent en effet que l'atténuation soit causée par une différence « prédiction/réalité effective » nulle (voir figure VI.1, comparaison 3). On pourrait cependant se demander pourquoi cette atténuation ne viendrait pas plutôt d'une différence nulle entre « expérience perceptive vécue » et « intention d'action » (voir figure VI.1, comparaison 1). Si la prédiction, qui, pour ces auteurs, permet l'auto-attribution de l'action est générée à la suite d'une intention d'action, alors ne serait-ce pas l'intention d'action elle-même qui amènerait l'agentivité ? La comparaison nulle de l'intention d'action avec la sortie effective (comparaison 1) ne pourrait-elle alors pas elle-même générer l'atténuation perceptive ?

L'expérience sensorielle vécue et celle prédite sont toutes les deux composées de représentations uniquement sensorielles (auditives et proprioceptives dans le cas de la production de parole). La comparaison « prédiction-réalité effective » est alors basée sur des représentations sensorielles dans les deux états de la comparaison, ce qui conduirait à un traitement potentiellement plus rapide. Il serait alors plus avantageux que ce soit cette comparaison qui mène à l'atténuation sensorielle. A l'inverse, l'intention d'action serait composée de représentations métacognitives et sensorielles : pourquoi je génère cette action c'est-à-dire quel message va être transmis et par quelle modalité sensorielle ce message va être généré. Pour pouvoir comparer l'intention d'action et l'expérience sensorielle vécue, il faudrait donc qu'une représentation métacognitive de la réalité effective soit construite. Il semble donc que la comparaison entre les deux états « intention-réalité effective » serait alors plus longue puisque nécessitant un traitement supplémentaire. Les traitements conduisant à l'atténuation perceptive seraient alors plus longs et ce processus serait alors potentiellement moins efficace. Toutefois cette comparaison reste viable et probablement utile pour l'atténuation sensorielle.

Pour résumer, l'atténuation perceptive permettant probablement l'attribution perceptive de l'action serait donc, pour nous, plutôt située au niveau de la comparaison entre prédiction et réalité effective qu'entre intention et réalité effective. Toutefois, la comparaison entre intention et réalité effective pourrait aussi fournir une atténuation perceptive et un sentiment d'agentivité, même si cette comparaison nécessite des traitements plus longs que la précédente. On verra ci-dessous que les patients schizophrènes utilisent peut-être cette deuxième comparaison pour compenser les défaillances de la première. Ainsi ils n'hallucinent pas en voix haute.



### Contrôle de la parole en ligne par le retour sensoriel

De façon similaire, les études sur la modulation du retour auditif situent le suivi de l'action, le contrôle en ligne de la parole, dans la comparaison « prédit-effectif ». Le contrôle en ligne de la parole permet d'effectuer des modifications sensori-motrices instantanées pour s'adapter au retour auditif. De par leur dimension physique, ces adaptations sensori-motrices doivent forcément être transmises au modèle inverse, qui est le seul à pouvoir modifier et émettre les nouvelles commandes motrices. Or la comparaison « prédiction-réalité effective » ne permet pas de remonter au modèle inverse pour pouvoir adapter les commandes motrices en ligne (voir figure VI.1, comparaison 3). Pour pallier cette impasse, le suivi du retour auditif qui permet un contrôle en ligne de notre propre parole se ferait, selon nous, entre l'état désiré et l'état vécu (comparaison 1, figure VI.1), ce qui permettrait des adaptations rapides grâce au modèle inverse. Le contrôle de la production de la parole effectué grâce au *feedback* sensoriel se ferait donc pour nous plutôt grâce à la comparaison entre état désiré et état effectif. Le résultat de cette comparaison est envoyé au modèle inverse pour l'émission éventuelle de nouvelles commandes motrices.

### Intérêt et rôle de l'atténuation sensorielle

Une deuxième interrogation porte sur l'intérêt de l'atténuation des aires perceptives si celle-ci s'effectue après comparaison de la prédiction avec l'expérience sensorielle effective. Si l'atténuation sensorielle sert à éviter ou atténuer les traitements des percepts auto-générés alors à quoi cela servirait-il d'atténuer les aires perceptives une fois le traitement déjà effectué c'est-à-dire une fois les conséquences perceptives vécues déjà traitées ? Pourtant un certain nombre d'études met en évidence une modulation de l'atténuation sensorielle en fonction du retour auditif vécu : plus celui-ci est perturbé et donc différent de la prédiction, moins les aires auditives sont atténuées (Houde *et al.*, 2002 ; Hashimoto, & Sakai, 2003 ; Heink-Maldonado *et al.*, 2005 ; Fu *et al.*, 2006 ; Tourville, Reilly, & Guenther, 2008 ; Christoffels *et al.*, 2010 ; cf. § I.2.2.1). Ces résultats argumentent en faveur d'une atténuation sensorielle après comparaison de la prédiction avec le retour auditif vécu. A l'inverse, des études utilisant des tâches motrices ont montré qu'il pouvait exister une atténuation sans prédiction possible des conséquences sensorielles exactes (voir revue de Tsakiris, & Haggard, 2005) et donc sans que la comparaison « prédiction/retour sensoriel effectif » soit nulle. Ceci suggère qu'une comparaison entre la prédiction et l'expérience réelle ne serait pas forcément nécessaire à l'atténuation des aires perceptives.

Afin de concilier ces deux types d'observations, Tsakiris et Haggard (2005) ont suggéré qu'il existait deux types d'atténuation sensorielle : une atténuation fixe (« *sensory bias* ») provenant de l'existence même d'une intention et d'une efférence, donc de la connaissance par le système du fait que c'est lui qui est à l'origine de l'action et une atténuation post-action permettant le contrôle de l'action et l'amélioration des modèles internes. La première serait générale à l'ensemble des actions auto-générées et possiblement située au niveau de la copie d'efférence et la deuxième, correspondant à celle du modèle direct interne, serait modulée de façon proportionnelle à la différence entre l'état prédit et la sortie effective vécue. Pour ces auteurs, le sens d'agentivité prendrait son origine dès le processus de génération d'une copie d'efférence et serait ainsi induit par l'intention. A ce propos, notons que Frith (2002) a également proposé que la conscience de soi en tant qu'auteur d'une action se fasse avant la comparaison

entre prédiction et conséquences sensorielles. Il appuie son hypothèse sur une série d'études (dont certaines sont également évoquées dans la revue de Tsakiris, & Haggard, 2005) et argumente que si nous devons attendre que les conséquences sensorielles d'une action nous soient disponibles pour être sûr que nous sommes l'auteur de celle-ci, alors nous ne pourrions plus modifier et adapter nos actions correctement. La conscience d'être l'auteur d'une action proviendrait alors des conséquences prédites de l'action et se situerait plus au niveau du modèle direct ou de la décharge corollaire. De plus, la localisation de cette conscience dans le modèle direct entraînerait un rapprochement temporel avec l'intention d'agir ce qui se traduirait par une contingence augmentée et ainsi par un sens de l'agentivité et donc de la sensation de contrôler nos actions plus accentué.

Multimodalité du retour sensoriel

Plusieurs modèles de contrôle de la parole, et notamment celui de Guenther décrit au chapitre I, distinguent les voies auditives des voies proprioceptives dans le retour sensoriel. Nous verrons plus loin (dans la partie sur la parole intérieure) que cette distinction est pertinente voire cruciale. Nous avons donc séparé les deux types de *feedback* dans le modèle que nous proposons à la figure VI.1.

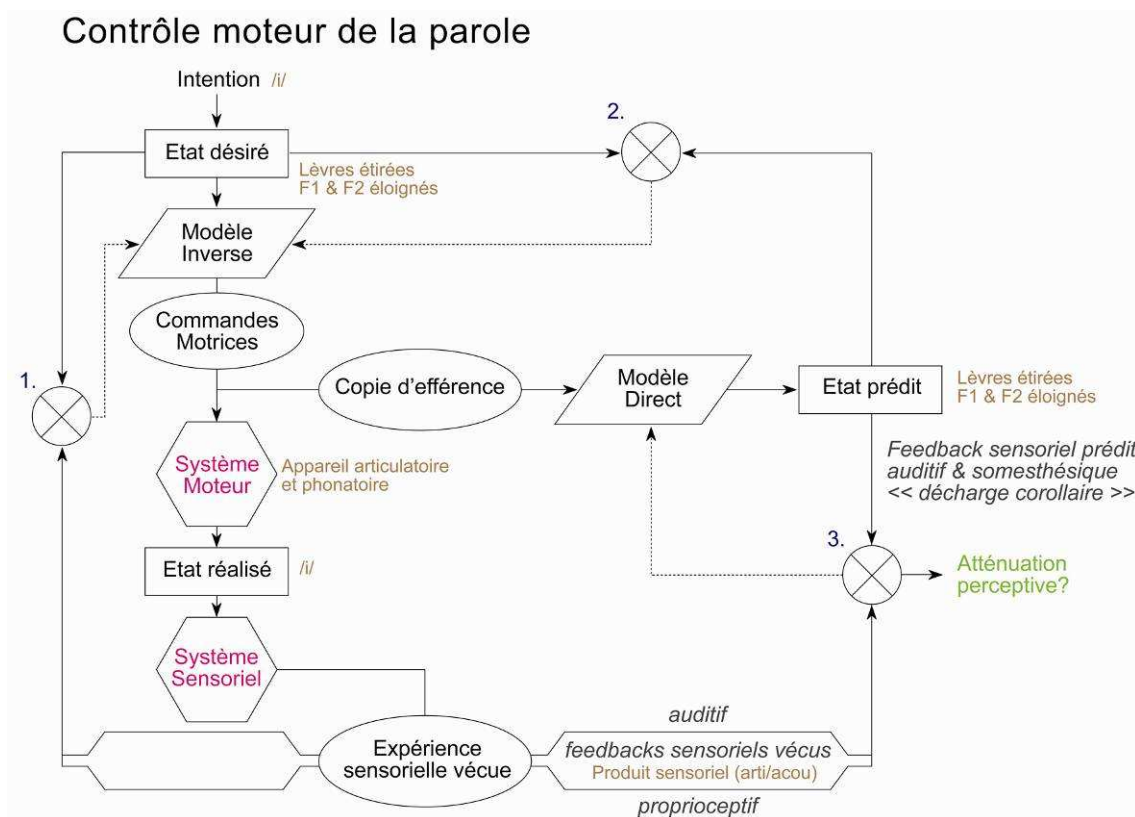


Figure VI.1 : Adaptation du modèle du contrôle moteur de la parole. Le *feedback* sensoriel comporte deux modalités (auditive et proprioceptive).

Ces considérations nous mènent à proposer des alternatives à l'application du modèle du contrôle moteur à la parole à voix haute.

- Le retour sensoriel vécu est constitué de deux voies ; une voie auditive et une voie proprioceptive.
- La comparaison du retour sensoriel vécu avec un état interne (donnant éventuellement lieu à l'atténuation des aires perceptives) peut se faire avec l'état désiré, moyennant un traitement supplémentaire ramenant le retour auditif à une dimension commune à celle de l'état désiré.
- La comparaison entre état désiré et réalité effective est davantage adaptée pour l'ajustement du modèle inverse à partir du retour sensoriel vécu.
- La simple existence d'un état prédit peut suffire à atténuer les aires perceptives, la comparaison avec l'état vécu n'est peut-être pas nécessaire, même si elle peut avoir lieu dans certains cas (retour auditif perturbé).
- L'agentivité (qui fait l'action) peut naître d'une comparaison entre retour auditif et état désiré, d'une comparaison entre état prédit et état désiré ou encore de la simple présence de la copie d'efférence.
- L'agentivité ne viendrait ainsi pas uniquement d'une seule origine mais d'une convergence : l'intention d'action participe probablement au sens d'agentivité ainsi que la comparaison « prédiction/état désiré » et la comparaison « état désiré/retour vécu », ce qui serait cohérent avec la variabilité importante de la symptomatologie de la schizophrénie. Si la notion d'agentivité venait d'une seule origine alors les déficits observés dans la schizophrénie seraient plus systématiques et moins étendus et hétérogènes.

### *Parole intérieure*

Les modèles productifs ont défini les HAVs comme une mauvaise attribution de la parole intérieure. Ceux qui ont appuyé leurs hypothèses sur le modèle du contrôle moteur de la parole ont donc appliqué ce dernier à la parole intérieure. Or on peut se poser la question de la pertinence d'une telle application : comment fonctionnerait réellement ce modèle dans le cas de la parole intérieure. En effet, comme il a été précisé à la section 3 du chapitre I, la production de parole intérieure serait une production de parole sans exécution motrice. Dans le cadre du modèle de contrôle moteur, les commandes motrices ne seraient alors plus exécutées. Par conséquent, il n'y aurait plus de mouvement effectif (de réalisation de l'action) et donc plus de retour sensoriel vécu. Comment la comparaison entre la prédiction et les conséquences sensorielles effectives serait-elle alors possible ? Si la comparaison n'est plus possible et que le sens d'être agent de l'action vient de cette comparaison comme le proposent de nombreux auteurs (Seal, Aleman, & McGuire, 2004 ; Jones, & Fernyhough, 2007a,b), alors comment la mauvaise attribution à un agent externe serait-elle justifiée ? Aucun de ces modèles (cf. § II.3.4 et § II.3.5) n'a explicité ces considérations, ce qui diminue leur validité en tant que modèles explicatifs des HAVs.

L'application d'un tel modèle de contrôle à la parole intérieure pourrait néanmoins être justifiée par les études d'imagerie mentale, dans lesquelles il est montré que l'imagerie motrice s'apparente étroitement à la préparation motrice, de telle manière que les représentations imagées correspondent aux représentations prédites lors d'une véritable action (Jeannerod,

1997). Ainsi, la parole intérieure consisterait en de la parole à voix haute pour laquelle il y aurait inhibition de l'exécution motrice. Cette inhibition peut avoir lieu à plusieurs niveaux :

- soit directement au niveau du modèle inverse, c'est-à-dire que seule une copie d'efférence serait générée, mais pas de commandes motrices
- soit, plus bas, au niveau du système moteur lui-même, c'est-à-dire que des commandes motrices seraient bien générées mais que l'exécution motrice (le mouvement) serait bloquée.

Or, nos résultats sEMG montrent qu'il y a effectivement émission de commandes motrices lors de la parole intérieure et suggèrent donc que l'inhibition se ferait plutôt au niveau de l'exécution motrice qu'au niveau du modèle inverse.

Le modèle de contrôle interne tel qu'il a été décrit et utilisé par les spécialistes des HAVs présenterait par conséquent quelques failles : la localisation de l'atténuation des aires perceptives et son découlement de la comparaison entre prédiction et réalité effective ne seraient pas pleinement évidentes. De plus la sensation d'agentivité souvent attribuée à cette atténuation ou l'existence même de la comparaison pourrait en fait provenir d'autres procédés et traitements dans ce modèle, hypothèse renforcée par le fait que cette comparaison ne peut pas exister en parole intérieure alors que certaines études mettent pourtant en évidence une atténuation sensorielle aussi en parole intérieure.

Notons toutefois que les commentaires des travaux pionniers sur la parole intérieure (Pintner, 1913 ; Jacobson, 1931) apportent un éclairage intéressant à la notion d'expérience sensorielle effective (vécue) lors de la parole intérieure. En effet ces auteurs rapportent que les sujets produisant de la parole intérieure ont la sensation d'une tension musculaire dans les muscles des lèvres notamment : « They agreed that during mental activities involving words or numbers, they generally felt tenseness in the tongue and lips as in saying those words or numbers » (Jacobson, 1931, p.209) (*Ils confirmaient que durant les activités mentales impliquant des mots ou des nombres, ils sentaient une tension dans la langue et dans les lèvres de la même façon que lorsqu'ils prononçaient ces mots ou nombres*).

Il se pourrait donc que la parole intérieure, qui ne donne pas de retour auditif externalisé, fournisse toutefois un retour somesthésique effectif, même très faible. Ainsi, l'expérience sensorielle vécue pourrait être amoindrie, car privée de la modalité sensorielle et uniquement constitué d'une modalité proprioceptive infime, mais bien existante. Il est donc pertinent de considérer, comme nous l'avons fait plus haut dans nos propositions pour la parole à voix haute, que le retour sensoriel comporte deux modalités distinctes ; l'une auditive et l'autre proprioceptive.

L'adaptation du modèle à la parole intérieure permettrait ainsi d'apporter des modifications qui auront également des conséquences sur le modèle en parole à voix haute. Cela peut, par exemple, permettre de mieux comprendre où et comment se fait l'atténuation sensorielle mais aussi où intervient le sens d'agentivité et le rôle de chacune des comparaisons présentes dans ce modèle.

De cette manière, nous proposons l'application du modèle de contrôle moteur à la parole intérieure avec les considérations suivantes :

- Dans le cas de la parole intérieure, le système moteur est court-circuité après la génération des commandes motrices. L'expérience sensorielle vécue est donc inexistante et de ce fait, il ne peut donc pas y avoir de comparaison entre expérience sensorielle vécue et sortie prédite.
- La seule comparaison restante, celle entre sortie prédite et état désiré, serait donc la seule à pouvoir permettre le suivi de la parole intérieure.
- Comme on l'a vu précédemment, la simple existence d'un état prédit pourrait suffire à atténuer les aires perceptives, la comparaison avec l'état désiré, dans ce cas, n'est peut-être pas nécessaire pour l'agentivité, comme on l'a vu pour la voix haute (avec l'état vécu).

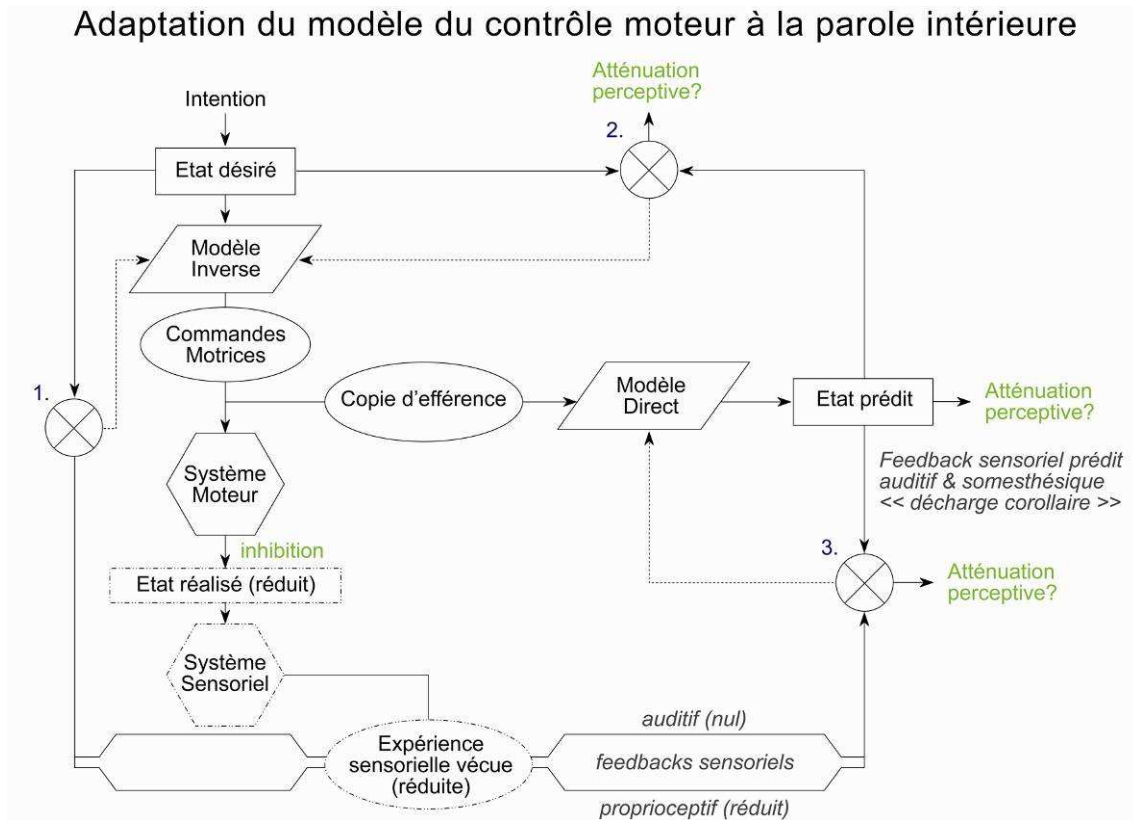


Figure IV.2 : Notre adaptation du modèle de contrôle moteur à la parole intérieure. Le *feedback* sensoriel est réduit (uniquement *feedback* proprioceptif faible). L'atténuation perceptive liée à l'agentivité peut se faire au niveau des comparaisons 2 et 3, ainsi que par la simple présence d'un état prédit.

## **VI.2.2 Modification des modèles des HAVs**

Les résultats de notre étude physiologique des HAVs valident l'utilisation de ce modèle productif de l'HAV en montrant que des tendances à une activité résiduelle d'un muscle oro-facial lors d'occurrences d'HAVs existent. Cette observation soutient l'hypothèse d'une émission de commandes motrices en HAVs et d'une production de parole intérieure mal attribuée.

Les résultats de notre étude cérébrale de génération de pensée verbale avancent une tendance à l'hyper-activation temporelle lors de la perception auditive langagière notamment, mais ne permettent pas de conclure sur des mécanismes spécifiques différents pour les patients schizophrènes souffrant d'HAVs par rapport à ceux n'en subissant pas.

Enfin les résultats de l'étude phénoménologique des HAVs soulignent l'importance de la prise en compte de l'hétérogénéité du phénomène et du contexte personnel mnésique du patient. L'implication des facteurs mnésiques dans l'apparition des HAVs est cohérente avec les modèles qui postulent que les HAVs seraient des traces mnésiques remémorées hors contexte (Morrison, 2001 ; Waters, Badcock, Michie, & Mayberry, 2006).

Regroupés, l'ensemble de ces résultats physiologiques, cérébraux et phénoménologiques montre qu'il existe bien une production de parole intérieure lors d'HAVs et que, chez les patients schizophrènes, sa génération est associée à des schémas d'activations frontales inférieures typiques et à des tendances à l'hyper-activation temporelle et cingulaire antérieur. La survenue de ces HAVs nécessiterait en plus la présence d'autres facteurs comme les facteurs attentionnels (attention exagérée portée sur le patient ; biais attentionnel vers un stimulus plutôt qu'un autre), les croyances métacognitives ou les facteurs environnementaux tels que les facteurs de stress (Morrisson, 2001). Ces facteurs joueraient alors un rôle conséquent, ce qui permettrait d'expliquer pourquoi toute parole intérieure n'est pas mal interprétée comme venant d'un agent externe. Un exemple serait l'influence de ces facteurs dans la résolution de conflit de bas niveau : s'il existe un déficit de prédiction alors il va y avoir une information contradictoire au niveau du système de contrôle moteur (la comparaison « état désiré/prédiction » donne une information que le sujet n'est pas l'agent mais l'intention donne l'information inverse). Les facteurs pourraient effectivement résoudre ce conflit ce qui expliquerait pourquoi parfois il y a HAV mais pas systématiquement et pourquoi il peut aussi y avoir parole intérieure perçue comme auto-générée. Ces facteurs métacognitifs tels que les croyances sur nos traitements mentaux, ou sur le contenu de notre pensée, et qui influeraient la manière dont nous interprétons la réalité (Beck, & Rector, 2003 ; Aleman, & Larøi, 2008), pourraient également expliquer la présence d'un biais d'externalisation.

Dans notre application du modèle de contrôle moteur à la production de parole intérieure, les HAVs pourraient ainsi résulter d'une défaillance dans la comparaison entre l'intention d'action et la prédiction et/ou dans la comparaison prédiction/réalité effective (voir figure IV.3). Plus précisément, pour que l'on puisse entendre une voix dans notre tête, qu'elle soit la nôtre ou celle d'autrui, nous avons besoin d'un état intérieur prédit. L'HAV ne résulterait alors pas d'une défaillance de la copie d'efférence en tant que telle mais potentiellement des deux comparaisons sortant de la prédiction : « prédiction/état désiré » et « prédiction/réalité effective ». La première comparaison ne serait défaillante que de manière occasionnelle, en fonction des facteurs métacognitifs et environnementaux car sinon les patients schizophrènes ne pourraient pas

parler. La défaillance de la deuxième comparaison serait systématique, car même dans le cas de la production de parole à voix haute, l'atténuation perceptive (résultant de cette comparaison) est moins prononcée chez les patients schizophrènes (cf. travaux de Ford et Mathalon). Les facteurs métacognitifs et environnementaux joueraient sur la résolution du conflit entre HAV et parole intérieure auto-générée et la réalité de la voix vécue par les patients pourrait alors être expliquée par une déficience de l'atténuation perceptive.

Ces propositions rejoignent celle de David (2004) pour qui un dérèglement de la copie d'efférence ne suffit pas à engendrer un échec de reconnaissance de parole auto-générée. Si la copie d'efférence ne fonctionne pas correctement, il existe tout de même d'autres moyens de confirmation d'auto-génération tels que la conduction osseuse ou le retour kinesthésique de la musculature oro-faciale. Ainsi, selon David (2004), le problème ne vient pas d'un déficit de reconnaissance d'auto-génération de parole mais plutôt d'un défaut dans le traitement simultané d'informations contradictoires. Selon notre point de vue, les informations contradictoires résulteraient des défauts dans les comparaisons liées à la prédiction de l'action. Par ailleurs, les différentes voix entendues par les patients pourraient s'expliquer avec l'existence de modèles internes pour autrui (Wolpert, communication personnelle), ce qui apporte un argument supplémentaire en faveur d'un fonctionnement non-circuité du modèle interne direct et de l'existence d'une prédiction correcte mais de comparaisons défaillantes résultant de celle-ci.

Ces hypothèses pourraient aussi expliquer pourquoi la majorité des HAVs se produit en voix intérieure et pas en voix haute : en voix haute, la comparaison « intention/réalité effective » (voir figure IV.1, comparaison 1) fonctionnerait correctement d'une part, et la sensation de propriété via le retour proprioceptif serait plus forte d'autre part.

## Modèle intégratif multidimensionnel des HAVs

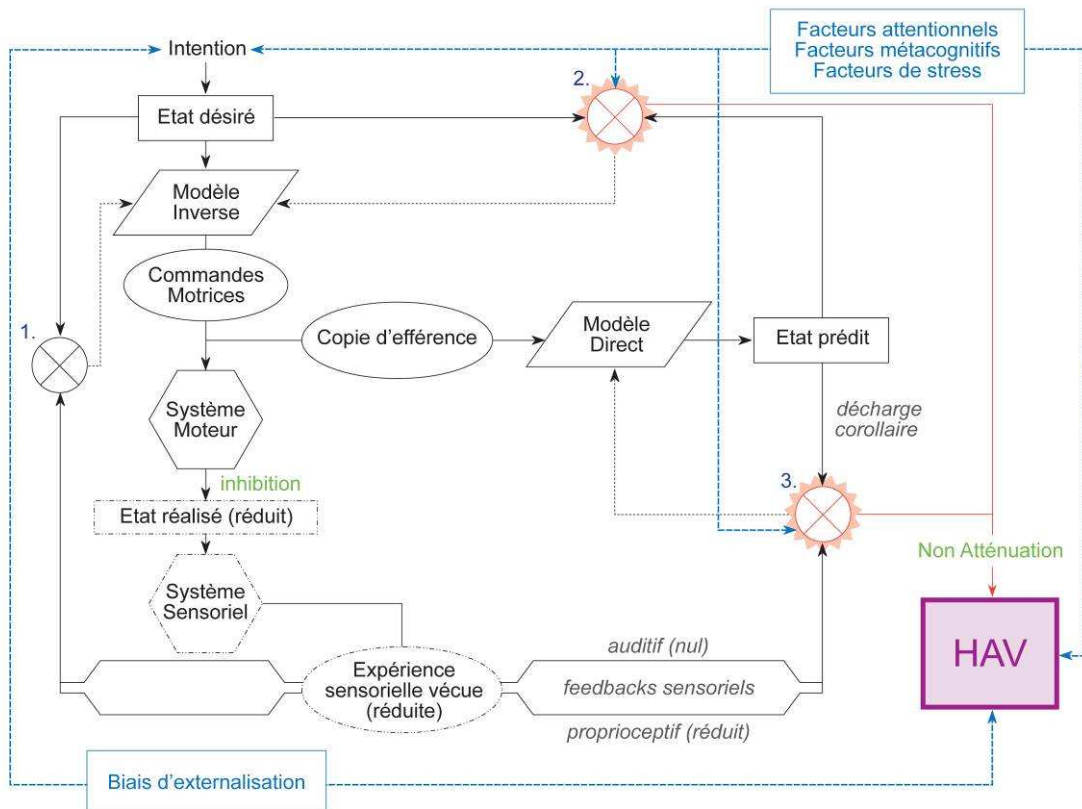


Figure VI.3 : Nouveau modèle multidimensionnel des hallucinations auditives verbales. Le *feedback* sensoriel est amoindri (uniquement retour proprioceptif infime). Les défaillances ont lieu au niveau des comparaisons 2 et 3 et non pas au niveau de la copie d'efférence elle-même. Des facteurs attentionnels, métacognitifs et de stress modèleraient la défaillance de ces comparaisons et renforceraient les HAVs survenues. Un biais d'externalisation renforcerait également les HAVs.

Un système défaillant de comparaisons avec la prédiction associé à un biais d'externalisation favorisait l'attribution de parole intérieure auto-générée à un agent externe. Les facteurs mnésiques négatifs et/ou traumatisants conduiraient alors le patient à attribuer la parole non reconnue comme sienne à un agent externe, généralement de sa connaissance. Il se pourrait aussi que ces facteurs déclenchent l'auto-production de dialogues intérieurs en utilisant des voix « à la manière de » l'entourage du patient. Ces dialogues ne seraient cependant pas reconnus comme auto-générés. Alors qu'un sujet sain peut imaginer autrui parler, tout en sachant que cette voix est imaginée par lui-même, le patient atteint de schizophrénie ne saurait pas qu'il est à l'origine de cette parole imaginée. Cet ensemble serait déclenché par des situations stressantes dans lesquelles le patient serait plus vulnérable.



### VI.3 Perspectives

Nos études physiologique, cérébrale et phénoménologique nous ont permis d'ajuster les modèles existants en favorisant l'intégration de plusieurs dimensions. Certaines questions n'ont cependant pas pu être élucidées. Par exemple la question de la localisation de la sensation d'agentivité dans le modèle de contrôle interne n'est pas encore claire. Le biais d'externalisation a été constaté mais pas clairement explicité (possible rôle des croyances métacognitives). Concernant les attitudes des patients vis-à-vis des HAVs, la question du dialogue avec les voix n'a pas été traitée. On pourrait effectivement se demander quels sont les mécanismes qui permettent en quelques secondes d'entendre une voix et de lui répondre, autrement dit qui font varier l'attribution de la voix alors que le contexte environnemental et, on peut supposer, cognitif est le même ? Les facteurs descendants métacognitifs rempliraient-ils ce rôle ?

De nouvelles expériences sont ainsi nécessaires pour affiner la connaissance sur les mécanismes de production des HAVs chez les patients schizophrènes hallucinés. A propos de l'expérience IRMf de génération de pensée verbale, on pourrait analyser les résultats en termes de connectivité fonctionnelle ce qui permettrait d'apporter des éléments de réponse à l'hypothèse de déconnexion fronto-temporale. On pourrait également analyser les résultats avec le logiciel SPM classique (qui utilise le modèle linéaire général avec une convolution temporelle pour inférer les images d'activation fonctionnelle, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) et les comparer à ceux donnés par l'analyse cPCA pour comparer les deux méthodes. On pourrait par ailleurs porter un intérêt précis à la région du cervelet qui, selon certains auteurs (Miall *et al.*, 1993 cité par Wolpert, Ghahramani, & Jordan, 1995), serait le siège anatomique du modèle interne direct. En faisant suite à nos études, on pourrait penser, à plus long terme, à appliquer le protocole sEMG à l'IRMf pour examiner l'éventuelle activation pré-motrice lors des HAVs. De la même manière, on pourrait appliquer le protocole IRMf de génération de pensée verbale à l'sEMG pour examiner la génération de parole intérieure par rapport à la lecture de parole intérieure et à l'EEG pour examiner le déroulement temporel des activations/désactivations frontales et temporales. On pourrait également coupler les techniques sEMG et IRMf ou sEMG et EEG au sein d'un même protocole pour explorer de manière synchrone les liens physiologiques et cérébraux de la production de parole et de l'atténuation perceptive notamment.

A plus long terme, on pourrait réfléchir à l'amélioration de la condition silence. Il s'agit d'une condition généralement utilisée pour différencier les résultats des conditions expérimentales. Il serait alors intéressant d'optimiser cette condition en mettant au point des techniques de relaxation musculaire pour l'étude des conséquences physiologiques et cérébrales pour les protocoles de neuroimagerie.

De manière plus générale, pour tester plus précisément la comparaison « prédit/effectif », on pourrait réfléchir à des expériences de *feedback* perturbé en production, où on pourrait s'attendre à une moindre adaptation sensori-motrice chez les patients schizophrènes hallucinés par rapport aux sujets contrôles (chez qui il a été établi qu'ils pouvaient modifier leurs timbres et hauteurs de voix pour s'adapter à la perturbation). Pour tester la comparaison « intention/prédiction » on pourrait mettre en place des expériences de production de parole dans le bruit pour lesquelles le retour auditif ne pourrait être utilisé et ce qui empêcherait l'utilisation des deux autres comparaisons.

Au niveau thérapeutique, une meilleure compréhension du phénomène et de sa dominance dans la schizophrénie permettrait de proposer de nouvelles thérapies travaillant d'un côté, sur la production articulatoire et une éventuelle réduction du phénomène hallucinatoire et d'un autre côté sur l'attribution d'action et ainsi permettre une meilleure qualité de vie pour les patients souffrant de cette pathologie. Une meilleure compréhension des mécanismes productifs des HAVs permettrait également de préciser les rôles des différents médicaments, en fonction des conséquences sur le tonus musculaire. La plupart des médicaments entraînant une réduction de la fréquence des HAVs ont en effet des symptômes secondaires de type relâchement du tonus ou à l'inverse crispation générale musculaire. Dans le cas où le médicament induit un relâchement du tonus musculaire, on pourrait alors se demander dans quel sens se fait la causalité : est-ce parce qu'ils ont moins d'HAVs que leurs muscles sont plus relâchés ou est ce parce que le médicament agit sur le tonus qu'alors ils subissent moins d'HAVs ? Au contraire, dans le cas où le médicament induit une raideur musculaire, les muscles labiaux sont peut-être contractés de manière trop intense et ne peuvent plus trouver le niveau adapté à la parole intérieure. La prise de ce médicament pourrait alors entraîner « un bruit » musculaire rendant la mesure musculaire impossible. Chez certains patients, il a même été noté des difficultés d'élocution en parole à voix haute qui pourrait s'expliquer par ce phénomène.

#### **VI.4 En quelques mots**

L'étude physiologique, et phénoménologique du phénomène hallucinatoire chez un ensemble de patients schizophrènes hallucinés a mis en évidence une production d'HAVs associée à des activités musculaires oro-faciales marginales. Elle a aussi montré que les HAVs vécues par les patients enregistrés avaient des caractéristiques perceptives et cognitives définies avec un impact émotionnel conséquent sur la vie du patient. L'étude cérébrale a donné des pistes sur un éventuel dysfonctionnement du réseau production-perception de la parole chez les patients schizophrènes mais invite à des enregistrements complémentaires. Un nouveau modèle intégratif multidimensionnel a été proposé et vise à rendre compte de la complexité et la diversité du phénomène hallucinatoire. De nouvelles expériences apporteront des éléments de confirmation à ce modèle et permettront un nouvel éclairage sur la prise en charge de ce symptôme très invalidant dans la population schizophrène.



## Liste des références

- Abbs, J.H., Gracco, V.L., & Blair, C. (1984). Functional muscle partitioning during voluntary movement: Facial muscle activity for speech. *Experimental Neurology*, 85, 469-479.
- Aleman, A., Bocker, K.B., Hijman, R., de Haan, E.H., & Kahn, R.S. (2003). Cognitive basis of hallucinations in schizophrenia : role of top-down information processing. *Schizophr. Res.*, 64(2-3), 175-185.
- Aleman, A., & Larøi, F. (2008). *Hallucinations : the science of idiosyncratic perception*. Washington, DC : American Psychiatric Association.
- Allen, P.P., Aleman, A., & McGuire, P.K. (2007). Inner speech models of auditory verbal hallucinations : evidence from behavioural and neuroimaging studies. *Int Rev Psychiatry*, 19(4), 409-417.
- Allen, P.P., Amaro, E., Fu, C.H.Y., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., Johns, L.C., et al. (2007). Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 190, 162-169.
- Allen, P.P., Johns, L.C., Fu, C.H.Y., Broome, M.R., Vythelingum, G.N., & McGuire, P.K. (2004). Misattribution of external speech in patients with hallucinations and delusions. *Schizophr. Res.*, 69, 277-87.
- Allen, P.P., Larøi, F., McGuire, P.K., & Aleman, A. (2008). The hallucinating brain : a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav R.*, 32, 175-191.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4<sup>th</sup> ed.). Washington, DC : American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR* (4e éd.). Washington, DC : American Psychiatric Association.
- Ammons, R. B., & Ammons, C.H. (1962). *The Quick Test (QT)* : Missoula (MT) : Psychological Test Specialists.
- Andersen, R. A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.*, 352(1360), 1421-1428.
- Annett, M.A. (1970): A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychiatry*, 61, 303-321.
- Anquetil, T., & Jeannerod, M. (2007). Simulated actions in the first and in the third person perspectives share common representations. *Brain Res.*, 1130, 125-129.
- Atkinson, J.R. (2006). The perceptual characteristics of voice-hallucinations in deaf people : insights into the nature of subvocal thought and sensory feedback loops. *Schizophr Bull*, 32, 701-708.
- Atieh, M., Younes, R., Khalil, M., Matta, N., & Akdag, H. (2005). Identification des segments EMG par Data Minig et Statistiques, SETIT, Tunisia.
- Baillarger, J. (1846). Des hallucinations, des causes qui les produisent et des maladies qui les caractérisent. Mémoires de l'Académie Royale de Médecine Paris : J.B. Baillière ; 476-517.

- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., Noll, D.C., & Cohen, J.C. (1999). Overt verbal responding during fMRI scanning : empirical investigations of problems and potential solutions. *Neuroimage*, *10*, 642-657.
- Barta, P.E., Pearlson, G.D., Brill, L.B., Royall, R., McGilchrist, I.K., Pulver, A.E., et al. (1997). Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia : replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry*, *154*, 661-667
- Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E., Richards, S.S., & Tune, L.E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *147*, 1457-1462.
- Baud, S., & Midol, N. (2009). La conscience dans tous ses états: approches anthropologiques et psychiatriques, cultures et thérapies. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson.
- Beck, A.T., Baruch, E., Balter, J.M., Steer, R.A., & Warman, D.M. (2004). A new instrument for measuring insight: The Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res*, *68*, 319-329.
- Beck, A.T. & Rector, N.A. (2003). A cognitive model of hallucinations. *Cognitive Ther Res*, *27*, 19-52.
- Belin, P., Zatorre, R. J., Lafaille, P., Ahad, P., & Pike, B. (2000). Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature*, *403*, 309-312.
- Belin, P., Zatorre, R. J., & Ahad, P. (2002). Human temporal-lobe response to vocal sounds. *Cognit Brain Res.*, *13*, 17-26.
- Bentaleb, L.A., Beauregard, M., Liddle, P.F., & Stip, E. (2002). Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations : a functional magnetic resonance imaging case study. *J Psychiatry Neurosci.*, *27*(2), 110-115.
- Bentaleb, L.A., Stip, E., & Beauregard, M. (2000). Psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie. *Santé mentale au Québec*, *15*(1), 241-257.
- Bentall, R.P. (1990). The illusion of reality : a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol. Bull.*, *107*, 82-95.
- Bentall, R.P., Baker, G.A., & Havers, S. (1991). Reality monitoring and psychotic hallucinations. *Br J Clin Psychol.*, *30*, 213-222.
- Bentall, R.P., & Slade, P.D. (1985). Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *Br J Clin Psychol.*, *24*, 159-169.
- Benton, L.A., Hamsher, K., & Sivan, A.B. (1994) *Controlled oral word association test. Multilingual aphasia examination*. 3rd ed. Iowa City: AJA.
- Bick, P.A., & Kinsbourne, M. (1987). Auditory hallucinations and subvocal speech in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, *144* (2), 222-225.
- Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Springer, J.A., Kaufman, J.N., & Possing, E.T. (2000). Human temporal lobe activation by speech and non speech sounds. *Cereb Cortex*, *10*(5), 512-528.
- Blakemore, S-J. (2003). Deluding the motor system. *Conscious Cogn.*, *12*, 647-655.
- Blakemore, S-J., Smith, J., Steel, R., Johnstone, C.E., & Frith, C.D. (2000). The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychol Med.*, *30*, 1131-1139.
- Blakemore, S-J. Wolpert, D., & Frith, C.D. (2002). Abnormalities in the awareness of action. *Trends Cogn Sci.*, *6*, 237-242.

- Blair, C. & Smith, A. (1986). EMG recording in human lip muscles: can single muscles be isolated? *J Speech Hear Res*, 29, 256-266.
- Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig und Wien : F. Deuticke: Erstausgabe.
- Böcker, K.B., Hijman, R., Kahn, R.S., & de Haan, E.H. (2000). Perception, mental imagery and reality discrimination in hallucinating and non-hallucinating schizophrenic patients. *Br J Clin Psychol.*, 39, 397-406.
- Boksman, K., Theberge, J., Williamson, P., Drost, D.J., Malla, A., Densmore, M., et al. (2005). A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 75, 247-263.
- Bonfils, P., & Chevallier, J.M. (2001). *Anatomie ORL 3*. Flammarion Médecine-Sciences, 18-33, 116-124.
- Bourgeois, M.L. (1999). Les schizophrénies. *Que Sais-je ?* PUF.
- Brébion, G., Amador, X., David, A. S., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J.M. (2000). Positive symptomatology and source monitoring failure in schizophrenia : an analysis of symptom-specific effects. *Psychiatr. Res.*, 95, 119-131.
- Brierre de Boismont, A. (1861). De l'Hallucination historique, ou Étude médico-psychologique sur les voix et les révélations de Jeanne d'Arc, Paris : G. Baillière.
- Broca, P. (1861). Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull. Soc. Anthropol. Paris*, 2, 235-238.
- Buchillard, S., Perrier, P., & Payan, Y. (2009). A biomechanical model of cardinal vowel production : muscle activations and the impact of gravity on tongue positioning. *J. Acoust. Soc. Am.*, 126, 2033-2051.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., & Schacter, D.L. (2008). The brain's default network : anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1124, 1-38.
- Burgess, P.W., & Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests*. Bury St. Edmunds (UK) : Thames Valley Test Company.
- Cairo, T.A., Woodward, T.S. & Ngan, E.T.C. (2006). Decreased encoding efficiency in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 59(8), 740-746.
- Callicott, J.H., Bertolino, A., Mattay, V.S., Langheim, F.J., Duyn, J., Coppola, R., et al. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 10, 1078-1092.
- Caplan, D., Alpert, N., Waters, G., & Olivieri, A. (2000). Activation of Broca's area by syntactic processing under condition of concurrent articulation. *Hum. Brain Mapp*, 9, 65-71.
- Caramazza, A., & Zurif, E. B. (1976). Dissociation of algorithmic and heuristic processes in language comprehension : evidence from aphasia. *Brain Lang.*, 3(4), 572-582.
- Carpenter, W.C. (2010). DSM-V : new paradigms and other controversies. Papier présenté à la conférence *Schizophrenia International Research Conference*, Florence, 11 avril 2010.
- Chandiramani, K., & Varma, V.K. (1987). Imagery in schizophrenic patients compared with normal controls. *Br J Med Psychol*, 60, 335-341.
- Clancy, E.A., Morin, E.L., & Merletti, R. (2002). Sampling, noisereduction, and amplitude estimation issues in surface electromyography. *J Electromyography Kinesiol*, 12, 1-16.
- Cleghorn, J.M., Franco, S., Szechtman, B., Kaplan, R.D., Szechtman, H., Brown, G.M. et al. (1992). Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*, 149, 1062-1069.

- Coleman, J., Grabe, E., & Braun, B. (2002). Larynx movements and intonations in whispered speech. *Summary of research supported by British Academy grant SG-36269*.
- Collicut, J.R., & Hemsley, D.R. (1981). A psychophysical investigation of auditory functioning in schizophrenia. *Br J Clin Psychol*, 20, 199-204.
- Coltheart, M. (1981). The MRC Psycholinguistic Database. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 33A, 497-505.
- Combesure, P. (1981). 20 listes de 10 phrases phonétiquement équilibrées. *Revue d'Acoustique*, 56, 34-38.
- Coplov, D.L., Seal, M.L., Maruff, P., Ulusoy, R., Wong, M.T., Tochon-Danguy, H.J., et al. (2003). Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia : a PET correlation study. *Psychiatr Res*, 122(3), 139-152.
- Coplov, D.L., Trauer, T., & Mackinnon A. (2004). On the non significance of internal vs external auditory hallucinations. *Schizophr. Res.*, 69, 1-6.
- Corbetta, M. & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Rev.Neurosci.* 3, 201-215.
- Costafreda, S.G., Brebion, G., Allen, P., McGuire, P.K., & Fu, C.H., (2008). Affective modulation of external misattribution bias in source monitoring in schizophrenia. *Psychol Med.*, 38, 821-824.
- Christoffels, I.K., Formisano, E., & Schiller, N.O. (2007). Neural correlates of verbal feedback processing: an fMRI study employing overt speech. *Hum Brain Mapp.*, 28, 868-879.
- Christoffels, I.K., van de Ven, V., Formisano, E., Schiller, N.O., & Waldorp, L.J. (2010). Medial frontal network during auditory feedback in speech. *Hum Brain Mapp. Conference*, Barcelona, Spain.
- Crider, A., Glaros, A.G., & Gevirtz, R.N. (2005). Efficacy of biofeedback-based treatments for temporomandibular disorders. *Appl Psychophys Biof*, 30, 333-345.
- Crow, T.J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia : more than one disease process? *BMJ*, 280(6207), 66-68.
- Cullberg, J., & Nyback, H. (1992). Persistent auditory hallucinations correlate with the size of the third ventricle in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.*, 86, 469-472.
- Curtis, V.A., Bullmore, E.T., Morris, R.G., Brammer, M.J., Williams, S.C., Simmons, A., et al. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155, 1056-1063.
- Daalman, K., Boks, M., Diederens, K., de Weijer, A., Blom, J., Kahn, R., et al. (sous presse). Same or different? Auditory verbal hallucinations in healthy and psychotic individuals. *J. Clin. Psychiatry*.
- Dale, A.M. (1999). Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp.*, 8, 109-114.
- Dalery, J., & D'Amato, T. (1995). *La schizophrénie : Recherches actuelles et Perspectives*. Masson, 229-232, 238-245.
- Damasio, H., & Damasio, A.R. (1980) The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain*, 103, 337-350.
- Daprati, E., Franck, N., Georgieff, N., Proust, J., Pacherie, E., Dalery, J., et al. (1997). Looking for the agent : an investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition*, 65, 71-86.

- Dapretto, M., & Bookheimer, S.Y. (1999). Form and content : dissociating syntax and semantics in sentence comprehension. *Neuron*, 24, 427-432.
- David, A.S. (1994). Thought echo reflects the activity of the phonological loop. *Br J Clin Psychol.*, 33, 81-83.
- David, A.S. (2004). The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations : an overview. *Cogn Neuropsychiatry*, 9(1-2), 107-123.
- David, A.S., Woodruff, P.W., Howard, R., Mellers, J.D., Brammer, M., Bullmore, E., et al. (1996). Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *NeuroReport*, 7(4), 932-936.
- Decety, J., & Jeannerod, M. (1996). Mentally simulated movements in virtual reality : does Fitt's law hold in motor imagery? *Behav. Brain Res.*, 72, 127-134.
- Decety, J., Perani, D., Jeannerod, M., Bettinardi, V., Tadary, B., Woods, R., et al. (1994). Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature*, 371, 600-602.
- DeLisi, L.E., Hoff, A.L., Neale, C., & Kushner, M. (1994). Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients : measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophr. Res.*, 12, 19-28.
- DeLuca, C.J. (2002). Surface electromyography : Detection and recording. <http://www.delsys.com/library/papers/SEMGintro.pdf>
- Démonet, J-F., Chollet, F., Ramsay, S., Cardebat, D., Nespoulous, J-L., Wise, R., et al. (1992). The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain*, 115, 1753-1768.
- Démonet, J-F., Thierry, G., & Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language : Functional neuroimaging. *Physiol. Rev.*, 85, 49-95.
- Desgranges, B. (2009). Neuroimagerie, vieillissement et démence. Cours de M2 de neuropsychologie, UPMF, Grenoble, France.
- Diederer, K.M., Neggers, S.F., Daalman, K., Blom, J.D., Goekoop, R., Kahn, R.S., et al. (2010). Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 167, 427-435.
- Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H., et al. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22(3), 615-621.
- Ditman, T., & Kuperberg, G.R. (2005). A source-monitoring account of auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*, 13(5), 280-299.
- Dixon, L. (2010). First episode psychosis and assertive community treatment. Papier présenté à la conférence *Schizophrenia International Research Conference*, Florence, 12 avril 2010.
- Dollfus, S., Razafimandimby, A., Maiza, O., Lebain, P., Brazo, P., Beaucousin, V., et al. (2008). Functional deficit in the medial prefrontal cortex during a language comprehension task in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 99, 304-311.
- Dronkers, N. F. (1996). A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, 384, 159-161.
- Dronkers, N.F., (2000). The pursuit of brain-language relationships. *Brain Lang*, 71, 59-61.
- Dye, S.M., Spence, S.A., Bench, C.J., Hirsch, S.R., Stefan, M.D., Sharma, T., et al. (1999). No evidence for left superior temporal dysfunction in asymptomatic schizophrenia and bipolar disorder. PET study of verbal fluency. *Br J Psychiatry*, 175, 367-374.



- Esquirol, J.E.D. (1832). Sur les illusions des sens chez aliénés. *Archives Générales de Médecine*, 2, 5-23.
- Etard, O. & Tzourio-Mazoyer, N., (2002). La production et la compréhension du langage. In O. Houdé, B. Mazoyer, & N. Tzourio-Mazoyer, (Eds), *Cerveau et psychologie*. PUF.
- Evans C.L., McGuire P.K., & David A.S. (2000). Is auditory imagery defective in patients with auditory hallucinations? *Psychol Med.*, 30, 137-148.
- Ey, H. (1967). *Manuel de psychiatrie*, Masson, Paris, 115-116.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C.D., Decety, J., & Jeannerod, M. (2003). Modulating the experience of agency : a PET study. *Neuroimage*, 18, 324-333.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C.D., Decety, J., Georgieff, N., et al. (2004). Neural correlates of action attribution in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 131, 31-44.
- Farrer, C., & Franck, N. (2007). Self-monitoring in Schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.*, 3, 243-251.
- Feinberg, I. (1978). Efference copy and corollary discharge : implications for thinking and its disorders. *Schizophr. Bull.*, 4, 636-640.
- Fletcher, P.C., McKenna P.J., Friston K.J., Frith C.D., & Dolan R.J. (1999). Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage*, 9, 337-342.
- Folkins, J.W., Linville, R.N., Garrett, J.D., & Brown, C.K. (1988). Interactions in the labial musculature during speech. *J Speech Hear Res*, 31, 253-264.
- Ford, J.M., Gray, M., Faustman, W.O., Heinks, T.H., & Mathalon, D.H. (2005). Reduced g-band coherence to distorted feedback during speech when what you say is not what you hear. *Int J Psychophysiol.*, 57, 143-150.
- Ford, J.M., & Mathalon, D.H. (2004). Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *J. Psychiatr Res.*, 38(1), 37-46.
- Ford, J.M., & Mathalon, D.H. (2005). Corollary discharge dysfunction in schizophrenia : can it explain auditory hallucinations? *Int J Psychophysiol.*, 58, 179-189.
- Ford, J.M., Mathalon, D.H., Heinks, T., Kalba, S., Faustman, W.O., & Roth, W.T. (2001). Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158, 2069-2071.
- Ford, J.M., Mathalon, D.H., Kalba, S., Whitfield, S., Faustman, W.O., & Roth, W.T. (2001). Cortical responsiveness during inner speech in schizophrenia : an event-related potential study. *Am J Psychiatry*, 158, 1914-1916.
- Ford, J.M., Roach, B.J., Jorgensen, K.W., Turner, J.A., Brown, G.G., Notestine, R., et al., (2009). Tuning in to the voices : a multisite fMRI study of auditory hallucinations. *Schizophr. Bull*, 35(1), 58-66.
- Forrer, G.R. (1960). Effect of oral activity on hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 2, 110-113.
- Fox, M.D., & Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, 700-711.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., & Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 102(27), 9673-9678.
- Franck, N. (2006). La Schizophrénie. La reconnaître et la soigner. Ed. Odile Jacob.

- Franck, N., Farrer, C., Georgieff, N., Marie-Cardine, M., Daléry, J., d'Amato, T., et al. (2001). Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158, 454-459.
- Franck, N., O'Leary, D.S., Flaum, M., Hichwa, R.D., & Andreasen, N.C. (2002). Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*, 14, 277-282.
- Franck, N., Rouby, P., Daprati, E., Daléry, J., Marie-Cardine, M., & Georgieff, N. (2000). Confusion between silent and overt reading in schizophrenia. *Schizophr. Res*, 41(2), 357-364.
- Franck, N., & Thibaut, F. (2003). Les hallucinations. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 37120 A10.
- Friederici, A.D. (2002). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends Cogn Sci*, 6, 78-84.
- Friedman, L., Kenny, J.T., Wise, A.L., Wu, D., Stuve, T.A., Miller, D.A., et al. (1998). Brain activation during silent word generation evaluated with functional MRI. *Brain Lang*, 64, 231-256.
- Frith, C.D. (1992). The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Erlbaum, Hillsdale.
- Frith, C.D. (2002). Attention to action and awareness of other minds. *Conscious Cogn*, 11, 481-487.
- Frith, C.D., Blakemore, S-J., & Wolpert, D.M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia : abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Reviews*, 31, 357-363.
- Frith, C.D., & Done, D.J., (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 153, 437-443.
- Frith, C.D., & Done, D.J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychol Med*, 19, 359-363.
- Frith, C.D., Friston, K., Herold, S., Silbersweig, D.A., Fletcher, P., Cahill, C., et al. (1995). Regional brain activity in chronic schizophrenia patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry*, 167, 343-349.
- Frith, C.D., Friston, K.J., Liddle, P.F., & Frackowiak, R.S. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29(12), 1137-1148.
- Frith, C.D., & Johnstone, E. (2003). *Schizophrenia : a very short introduction*. Oxford University Press.
- Frith, C.D., Rees, G., & Friston, K. (1998). Psychosis and the experience of self : Brain systems underlying self-monitoring. *Ann. N.Y. Acad. Sci*, 843, 170-178.
- Fu, C.H., Vythelingum, G.N., Brammer, M.J., Williams, S.C., Amaro, E.Jr., Andrew, C.M., et al. (2006). An fMRI study of verbal self-monitoring: Neural correlates of auditory verbal feedback. *Cereb Cortex*, 16(7), 969-977.
- Gaffiot, F. (1934). Dictionnaire du latin français. Hachette.
- Garcia-Marti, G., Aguilar, E.J., Lull, J.J., Marti-Bonmati, L., Escarti, M.J., Manjon, J.V., et al. (2008). Schizophrenia with auditory hallucinations: a voxel-based morphometry study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 72-80.
- Garrity, A., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., & Calhoun, V.D. (2007). Aberrant "Default Mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164, 450-457.

- Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H.P., Buchel, C., & Sauer, H. (2004). Neuroanatomy of "hearing voices" : a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex*, 14, 91-96.
- Gentil, M., Boë, L.-J., & Descout, R. (1980). Etude EMG des lèvres (ooinf, ment, dli, et llsa) dans la réalisation de monosyllabes du français. In C. Abry, L.-J. Boë, P. Corsi, R. Descout, M. Gentil, & P. Graillot (Eds.). *Labialité et phonétique, données fondamentales et études expérimentales sur la géométrie et la motricité labiales*. Publications de l'Université des Langues et Lettres de Grenoble.
- Goldberg, O. (1985) Supplementary motor area structure and function : review and hypotheses. *Behav Brain Sci.*, 8, 567-616.
- Goldberg, T.E., Gold, J.M., Coppola, R., & Weinberger, D.R. (1997). Unnatural practices, unspeakable actions: a study of delayed auditory feedback in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 154, 858-860.
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia genesis : The origins of madness*. New-York : W.H. Freeman & Co.
- Gould, L.N. (1948). Verbal hallucinations and activity of vocal musculature : an electromyographic study. *Am J Psychiatry*, 105, 367-372.
- Gould, L.N. (1949). Auditory hallucinations in subvocal speech : objective study in a case of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.*, 109, 418-427.
- Green, M.F., & Kinsbourne, M. (1990). Subvocal activity and auditory hallucinations: clues for behavioral treatments? *Schizophr. Bull.*, 16(4), 617-625.
- Green, P., & Preston, M. (1981). Reinforcement of vocal correlates of auditory hallucinations by auditory feedback : a case study. *Br J Psychiatry*, 139, 204-208.
- Grézes, J., & Decety, J. (2001). Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions : a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.*, 12(1), 1-19.
- Guenther, F.H., Ghosh, S.S., & Tourville, J.A. (2006). Neural modeling and imaging of the cortical interactions underlying syllable production. *Brain Lang.*, 96, 280-301.
- Haddock, G. (1994). *Auditory hallucination rating scale*. Manchester: University of Manchester.
- Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., & Faragher, E.B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions : the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med.*, 29(4), 879-889.
- Haddock, G., Slade, P.D., Prasaad, R., & Bentall, R.P. (1996). Functioning of the phonological loop in auditory hallucinations. *Person. Individ. Diff.*, 20(6), 753-760.
- Harris, D., & Batki, S.L. (2000). Stimulant psychosis : symptom profile and acute clinical course. *Am J Addict.*, 9, 28-37.
- Harrison, B.J., Yücel, M., Pujol, J., & Pantelis, C. (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr. Res.*, 91, 82-86.
- Hashimoto, Y., & Sakai, K.L., (2003). Brain activations during conscious selfmonitoring of speech production with delayed auditory feedback: an fMRI study. *Hum. Brain Mapp.*, 20, 22-28.
- Havermans, R., Honig, A., Vuurman, E.F., Krabbendam, L., Wilmink, J., Lamers, T., et al. (1999). A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr. Res.*, 17, 151-158.
- Heinks-Maldonado, T.H., Mathalon, D.H., Gray, M., & Ford, J.M., (2005). Fine-tuning of auditory cortex during speech production. *Psychophysiology*, 42(2), 180-190.

- Heinks-Maldonado, T.H., Mathalon, D.H., Houde, J.H., Gray, M., Faustman, W.O., & Ford, J.M. (2007). Relationship of imprecise corollary discharge in schizophrenia to auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatr.*, *64*, 286-296.
- von Helmholtz, H. (1866). *Handbuch der Physiologischen Optik*. Leipzig: Voss (English translation A Treatise on Physiological Optics, vol. 3. New York: Dover).
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa (FL): Psychological Assessment Resources.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., & van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia : the role of cannabis use. *Schizophr. Bull.*, *31*, 608-612.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nat. Rev. Neurosci.*, *8*, 393-402.
- Hoffman, R.E. (1986). Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *Behav Brain Sci.*, *9*, 503-548.
- Hoffman, R.E., Hawkins, K.A., Gueorguieva, R., Boutros, N.N., Rachid, F., Carroll, K., et al. (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch. Gen. Psychiatr.*, *60*, 49-56.
- Hoffman, R.E., & McGlashan, T.H. (1997). Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *154*, 1683-1689.
- Hoffman, R.E., Rapaport, J., Mazure, C.M., & Quinlan, D.M. (1999). Selective speech perception alterations in schizophrenic patients reporting hallucinated "voices". *Am J Psychiatry*, *156*, 393-399.
- Hoffman, R.E., Varanko, M., Gilmore, J., & Mishara, A.L. (2008). Experiential features used by patients with schizophrenia to differentiate 'voices' from ordinary verbal thought. *Psychol Med.*, *38*, 1167-1176.
- Honda, K. (2008). Physiological processes of speech production. In J. Benesty, M. Sondhi, & Y. Huang (Eds). *Handbook of speech processing*. Berlin : Springer, 7-25.
- Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., & Mackay, C.E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia : a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, *162*(12), 2233-2245.
- Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2002). *Cerveau et psychologie*. PUF.
- Houde, J., Nagarajan, S., Sekihara, K., & Merzenich, M. (2002). Modulation of the auditory cortex during speech: An MEG study. *J Cogn Neurosci.*, *14*, 1125-1138.
- Huang, J., Carr, T.H., & Cao, Y. (2001). Comparing cortical activations for silent and overt speech using event-related fMRI. *Hum Brain Mapp.*, *15*, 39-53.
- Hubl, D., Koenig, T., Strik, W.K., Garcia, L.M., & Dierks, T. (2007). Competition for neuronal resources : how hallucinations make themselves heard. *Br J Psychiatry*, *190*, 57-62.
- Hunter, M.A., & Takane, Y. (2002). Constrained principal component analysis : Various applications. *J Educ Behav Stat.*, *27*(2), 105-145.
- Hunter, M.D. (2004). Locating voices in space : a perceptual model for auditory hallucinations? *Cognit Neuropsychiatry*, *9*, 93-105.
- Huttenlocher, P.R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex : developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, *163*, 195-205.
- Indefrey, P., & Levelt, W.J.M. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, *92* (1/2), 101-104.

- Inose, T., Utana, H., & Shimazaki, T (1966). *Schizophrenia*. Igakushoin, Tokyo, 91.
- Inouye, T., & Shimizu, A. (1970). The electromyographic study of verbal hallucinations. *J Nerv Ment Dis.*, 151, 415-422.
- Jacobsen, E. (1931). Electrical measurements of neuromuscular states during mental activities. VII. Imagination, recollection, and abstract thinking involving the speech musculature. *Am J Phys*, 97, 200-209.
- Jeannerod, M. (1994). The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery. *Behav. Brain Sci.*, 17, 187-245.
- Jeannerod, M. (1997). *The cognitive neuroscience of action*. Oxford : Blackwell.
- Jeannerod, M. (2003). Les troubles de la reconnaissance de soi. Une approche neuropsychologique des symptômes positifs de la schizophrénie. *Médecine/Sciences*, 19, 621-624.
- Jeannerod, M. (2009). The sense of agency and its disturbances in schizophrenia : a reappraisal. *Experimental Brain Res.*, 192, 527-532.
- Jeannerod, M., Farrer, C., Franck, N., Fournieret, P., Posada, A., Daprati, E., et al. (2003). Action recognition in normal and schizophrenic subjects. In T. Kircher & A. David (Eds.). *The self in neuroscience and psychiatry*. Cambridge : Cambridge University Press.
- Johns, L.C. (2005). Hallucinations in the general population. *Curr. Psychiatry Rep.*, 7, 162-167.
- Johns, L.C., Gregg, L., Allen, P., & McGuire, P.K. (2006). Impaired verbal self-monitoring in psychosis : effects of state, trait and diagnosis. *Psychol Med.*, 36, 465-474.
- Johns, L.C., Gregg, L., Vythelingum, N., & McGuire, P.K. (2003). Establishing the reliability of a verbal self-monitoring paradigm. *Psychopathology*, 36, 299-303.
- Johns, L.C., & McGuire, P.K. (1999). Verbal self-monitoring and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 353, 469-470.
- Johns, L.C., Nazroo, J.Y., Bebbington, P., & Kuipers, E. (2002). Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations. *Br J Psychiatry*, 180, 174-178.
- Johns, L.C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin. Psychol. Rev.*; 21, 1125-1141.
- Johns, L.C., Rossell, S., Frith, C.D., Ahmad, F., Hemsley, D., Kuipers, E., et al. (2001). Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychol Med.*, 31, 705-715
- Johnson, K. (1997). *Acoustic and auditory phonetics*. Blackwell Publishers.
- Johnson, M.K., Hashtroudi S., & Lindsay D.S., (1993). Source monitoring. *Psychol. Bull.*, 114(1), 3-28.
- Johnson, M.K., & Raye, C.L. (1981). Reality monitoring. *Psychol Rev.*, 88, 67-85.
- Jones, S.R. (2010). Do we need multiple models of auditory verbal hallucinations ? Examining the phenomenological fit of cognitive and neurological models. *Schizophr Bull*, 36(3), 566-575.
- Jones, S.R., & Fernyhough, C. (2007a). Neural correlates of inner speech and auditory verbal hallucinations : a critical review and theoretical integration. *Clin. Psychol. Rev.*, 27(2), 140-154.
- Jones, S.R., & Fernyhough, C. (2007b). Thought as action : inner speech, self-monitoring, and auditory verbal hallucinations. *Conscious Cogn.*, 16(2), 391-399.
- Jorgensen, C., Lee, D., & Agabon, S., (2003). Sub auditory speech recognition based on EMG signals. In Proc. of Internat. Joint Conf. on Neural Networks (IJCNN), 3128-3133.

- Jorgensen, C. & Binsted, K., (2005). Web browser control using EMG based sub vocal speech recognition. In Proc. 38th Annual Hawaii Internat. Conf. on System Sciences. IEEE, 294.
- Jou, S-C.S. & Schultz, T. (2008). EARS: Electromyographical Automatic Recognition of Speech. In: Proc. Biosignals, Madeira, Portugal.
- Junginger, J., & Rauscher, F.P. (1987). Vocal activity in verbal hallucinations. *J. Psychiatr. Res.*, 21(2), 101-109.
- Kaufman, A.S., & Kaufman, N.L. (1997). *Kaufman Brief Intelligence Test Second Edition (KBIT 2) Manual*. Minneapolis, MN : NCS Pearson, Inc.
- Kawato, M., Furukawa, K., & Suzuki, R. (1987). A hierarchical neural network model for the control and learning of voluntary movements. *Biol. Cybern.*, 56, 1-17.
- Keefe, R.S., Arnold, M.C., Bayen, U.J., & Harvey, P.D. (1999). Source monitoring deficits in patients with schizophrenia : a multinomial modelling analysis. *Psychol Med.*, 29 (4), 903-914.
- Keefe, R., Arnold, M.C., Bayen, U.J., McEvoy, J., & Wilson, W. (2002). Source monitoring deficits for self-generated stimuli in schizophrenia : multinomial modeling of data from three sources. *Schizophr. Res.*, 57, 51-67.
- Kent, R.D. (1997). *The speech sciences*. San Diego : Singular Publishing.
- Kingdon, D., Turkington, D., Finn, M., Wright, J., Rathod, S., Gray, R., et al. (2010). Cognitive therapy for schizophrenia. Papier présenté à la conférence *Schizophrenia International Research Conference*, Florence, 12 avril 2010.
- Kircher, T.J., Liddle, P.F., Brammer, M.J., Murray, R.M., McGuire, P.K. (2002). Reversed lateralization of temporal activation during speech production in thought disorder patients with schizophrenia. *Psychol Med.*, 32, 439-449.
- Kosslyn, S.M., Ganis, G., & Thompson, W.L. (2001). Neural foundations of imagery. *Nat Rev Neurosci.*, 2, 635-642.
- Kraepelin E. (1899). *Traité de psychiatrie (Psychiatrie : Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte)*. 5ème ed. Leipzig : JA Barth.
- Kumari, V., Fannon, F., Ffytche, D.H., Raveendran, V., Antonova, E., Premkumar, P., et al. (2008). Functional MRI of verbal self-monitoring in schizophrenia : performance and illness-specific effects. *Schizophr Bull.* [Epub ahead of print].
- Larøi, F. (2006). The phenomenological diversity of hallucinations : some theoretical and clinical implications. *Psychologica Belgica*, 46, 163-83.
- Larøi F., & van der Linden, M. (2005). Nonclinical participants' reports of hallucinatory experiences. *Can.J. Behav. Sci.*, 37, 33-43.
- Larøi, F., van der Linden, M., & Marczewski, P. (2004). The effects of emotional salience, cognitive effort and meta-cognitive beliefs on a reality monitoring task in hallucination-prone subjects. *Br J Clin Psychol.*, 43, 221-233.
- Larøi, F., & Woodward, T.S. (2007). Hallucinations from a cognitive perspective. *Harv Rev Psychiatry*, 15(3), 109-117.
- Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., & Johnstone, E.C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol. Psychiatry*, 51, 1008-1011.
- Lennox, B.R., Bert, S., Park, G., Medley, I, Morris, P.G., & Jones, P.B. (2000). The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatr Res. NeuroImaging*, 100, 13-20.

- Leudar, I., & Thomas, P. (2000). *Voices of reason, voices of insanity : studies of verbal hallucinations*. London: Brunner-Routledge.
- Levelt, W.J.M. (1995). The ability to speak: from intentions to spoken words. *European Review*, 3 (1), 13-23.
- Levitan, C., Ward, P.B., & Catts, S.V. (1999). Superior temporal gyrus volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 46, 955-962.
- Li, X., Branch, C.A., & DeLisi, L.E. (2009). Language pathway abnormalities in schizophrenia : a review of fMRI and other imaging studies. *Curr. Opin. Psychiatry*, 22, 131-139.
- Liddle, P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia : a re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T., & Frackowiak, R.S. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160, 179-186.
- Liddle, P.F., Ngan, E.T.C., Duffield, G., Kho, K., & Warren, A.J. (2002). Signs and Symptoms of Psychotic Illness (SSPI) : a rating scale. *Br J Psychiatry*, 180, 45-50.
- Linden, D.E.J., Thornton, K., Kuswanto, C.N., Johnston, S.J., van de Ven, V., & Jackson, M.C. (2010). The brain's voices : Comparing nonclinical auditory hallucinations and imagery. *Cereb Cortex*. Doi :10.1093/cercor/bhq097.
- Livesay, J., Liebke, A., Samaras, M., & Stanley, A. (1996). Covert speech behavior during a silent language recitation task. *Percept. Mot. Skills*, 83 (3 pt 2), 1355-1362.
- Løevenbruck, H., Baciú, M., Segebarth, C., & Abry, C. (2005). The left inferior frontal gyrus under focus : an fMRI study of the production of deixis via syntactic extraction and prosodic focus. *J. Neurolinguistics*, 18, 237-258.
- Logothetis, N.K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature Rev.*, 453, 869-878.
- Lutz, A., Greischar, L.L., Rawlings, N.B., Ricard, M., & Davidson, R.J. (2004). Long-term meditators self-induced high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *PNAS, USA*, 101, 16369-16373.
- Maier-Hein, L. (2005). *Speech recognition using surface electromyography*. Thèse de doctorat de l'université de Karlsruhe, Allemagne.
- Martikainen, M.H., Kaneko, K., & Hari, R. (2005). Suppressed responses to self-triggered sounds in the human auditory cortex. *Cereb Cortex*, 15, 299-302.
- Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., & Macrae, C.N. (2007). Wandering minds : the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315, 393-395.
- Mazoyer, B., Tzourio, N., Frak, V., Syrota, A., Murayama, N., Levrier, O., et al. (1993). The cortical representation of speech. *J Cogn Neurosci.*, 5, 467-479.
- McClellan, M.D., & Tasko, S.M. (2003). Association of orofacial muscle activity and movement during changes in speech rate and intensity. *J Speech Lang Hear Res*, 46, 1387-1400.
- McFarland, D.H., & Smith, A. (1989). Surface recordings of respiratory muscle activity during speech: some preliminary findings. *J Speech Lang Hear Res*, 32, 657-667.
- McGuigan, F.J. (1966). Covert oral behavior and auditory hallucinations. *Psychophysiology*, 3(1), 73-80.
- McGuigan, F.J., Dollins, A.B., Pierce, W., Lusebrink, V., & Corus, C. (1982). Fourier analysis of covert speech behaviour. *Pavlov J. Biol. Sci.*, 17, 49-52.

- McGuigan, F.J., & Dollins, A.B. (1989). Patterns of covert speech behavior and phonetic coding. *Pavlov J. Biol. Sci.*, 24(1), 19-26.
- McGuire, P.K., Shah, G.M.S., & Murray, R.M. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342, 703-706.
- McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Murray, R.M., David, A.S., Frackowiak, R.S.J., & Frith, C.D. (1996). Functional anatomy of inner speech and auditory verbal imagery. *Psychol Med.*, 26, 29-38.
- McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Wright, I., Murray, R.M., David, A.S., Frackowiak, R.S.J., et al. (1995). Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet*, 346, 596-600.
- McGuire, P.K., Silbersweig, D.A., Wright, I., Murray, R.M., Frackowiak, R.S.J., et al. (1996). Neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry*, 169, 148-159.
- McGurk, H., & MacDonald, J. (1976); Hearing lips and seeing voices, *Nature*, 264(5588), 746-748.
- McIntosh, A.M., Semple, D., Tasker, K., Harrison, L.K., Owens, D.G., Johnstone, E.C., et al. (2004). Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 127, 9-17.
- McKay, C.M., Headlam, D.M., & Copolov, D.L. (2000). Central auditory processing in patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*, 157, 759-766.
- Mechelli, A., Allen, P., Amaro, E., Fu, C.H., Williams, S.C., Brammer, M.J., et al. (2007). Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum Brain Mapp.*, 28, 1213-1222.
- Merletti, R., Rainoldi, A., & Farina, D. (2001) Surface electromyography for noninvasive characterization of muscle. *Exerc Sport Sci Rev*, 29, 20-25.
- Metzak, P., Feredoes, E., Wang, L., Weinstein, S., Cairo, T., Ngan, E.T.C., et al. (sous presse). Constrained principal component analysis reveals functionally connected load-dependent networks involved in multiple stages of working memory. *Hum Brain Mapp.*
- Miller, L.J. (1996). Qualitative changes in hallucinations. *Am J Psychiatry*, 153, 265-267.
- Mintz, S., & Alpert, M. (1972). Imagery vividness, reality testing, and schizophrenic hallucinations. *J Abnorm Psychol.*, 79, 310-316.
- Modinos, G., Vercammen, A., Mechelli, A., Knegeting, H., McGuire, P.K., & Aleman, A. (2009). Structural covariance in the hallucinating brain: a voxel-based morphometry study. *J Psychiatry Neurosci.*, 34, 465-469.
- Moritz, S., & Larøi, F. (2008). Differences and similarities in the sensory and cognitive signatures of voice-hearing, intrusions and thoughts. *Schizophr. Res.*, 102, 96-107.
- Morrison, A.P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behav Cogn Psychother*, 29, 257-276.
- Morrison, A.P., & Haddock, G. (1997). Cognitive factors in source monitoring and auditory hallucinations. *Psychol Med.*, 27, 669-679.
- Morrison, A.P., Haddock, G., & Tarrier, N. (1995). Intrusive thoughts and auditory hallucinations: a cognitive approach. *Behav Cogn Psychoth*, 23, 265-280.



- Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., et al. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.*, 340, 603-608.
- Musso, M., Moro, A., Glauche, V., Rijntjes, M., Reichenbach, J., Buchel, C., et al. (2003). Broca's area and the language instinct. *Nature Neurosci.*, 6, 774-781.
- Müller, R.A., Rothermel, R.D., Behen, M.E., Muzik, O., Mangner, T.J., & Chugani, H.T. (1997). Receptive and expressive language activations for sentences : a PET study. *NeuroReport*, 8, 3767-3770.
- Musalek, M., Podreka, I., Walter, H., Suess, E., Passweg, V., Nutzinger, D., et al. (1989). Regional brain function in hallucinations : a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry*, 30, 99-108.
- Nakajima, Y., Kashioka, H., Shikano, K. & Campbell, N. (2003). Non-audible murmur recognition. Proceedings of Eurospeech 2003, Nara, Japan. 2601-2604.
- Nayani, T.H., & David, A.S. (1996). The auditory hallucination : a phenomenological survey. *Psychol Med.*, 26, 177-189.
- Neckelmann, G., Specht, K., Lund, A., Erslund, L., Smievoll, A.I., Neckelmann, D., et al. (2006). MR Morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations. *Int J Neurosci.*, 116, 9-23.
- Nenadic, I., Smesny, S., Schlösser, R.G.M., Sauer H., & Gaser, C. (2010). Auditory hallucinations and brain structure in schizophrenia : voxel-based morphometric study. *Br J Psychiatry*, 196, 412-413.
- Ni, W., Constable, R.T., Mencl, W.E., Pugh, K.R., Fulbright, R.K., Shaywitz, S.E., et al. (2000). An event-related neuroimaging study distinguishing form and content in sentence processing. *J Cogn Neurosci*, 12, 120-133.
- Nuechterlein, K. H. (1977). Reaction time and attention in schizophrenia: A critical evaluation of the data and theories. *Schizophr. Bull.*, 3, 373-428.
- Numminen, J., & Curio, G. (1999). Differential effects of overt, covert and replayed speech on vowel-evoked responses of the human auditory cortex. *Neuroscience Letters*, 272, 29-32.
- Obleser, J., & Eisner, F. (2009). Pre-lexical abstraction of speech in the auditory cortex. *Trends Cogn. Sci.*, 13(1), 14-19.
- O'Daly, O.G., Frangou, S., Chitnis, X., & Shergill, S.S. (2007). Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Res*, 156,15-21.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Onitsuka, T., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Kasai, K., Toner, S.K., et al. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*, 161, 1603-1611.
- Organisation Mondiale de la Santé. (1993). CIM 10 Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève : OMS.
- Oulis, P.G., Mavreas, V.G., Mamounas, J.M., & Stefanis, C.N. (1995). Clinical characteristics of auditory hallucinations. *Acta Psychiatr Scand*, 92, 97-102.

- Palmer, E.D., Rosen, H.J., Ojemann, J.G., Buckner, R.L., Kelley, W.M., & Petersen, S.E. (2001). An event-related fMRI study of overt and covert word stem completion. *Neuroimage*, *14*, 182-193.
- Paulesu, E., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S.J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*, 342-345.
- Paus, T., Perry, D.W., Zatorre, R.J., Worsley, K.J., & Evans, A.C. (1996). Modulation of cerebral blood flow in the human auditory cortex during speech: role of motor-to-sensory discharges. *Eur. J. Neurosci.*, *8*(11), 2236-2246.
- Penfield, W., & Perot, P. (1963). The brain's record of auditory and visual experiences. A final summary and discussion. (1963). *Brain*, *86*, 595-696.
- Penhune, V.B., Zatorre, R.J., & Evans, A.C. (1998). Cerebellar contributions to motor timing : A PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *J. Cogn. Neurosci*, *10*, 752-765.
- Pintner, R. (1913). Inner speech during silent reading. *Psychological Review*, *20*, 129-153.
- Plaze, M., Bartres-Faz, D., Martinot, J.L., Januel, D., Bellivier, F., De Beaurepaire, R., et al. (2006). Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophr. Res.*, *87*, 109-115.
- Poldrack, R.A., Wagner, A.D., Prull, M.W., Desmond, J.E., Glover, G.H., & Gabrieli, J.D. (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*, *10*, 15-35.
- Polosan, M., Palazzolo, J., & Gallarda, T. (2006). La schizophrénie. In *Viellissement, trouble bipolaire et schizophrénie*. CNRS Editions, 41-62.
- Posada, A., Franck, N., Augier, S., Georgieff, N., & Jeannerod, M. (2007). Altered processing of sensorimotor feedback in schizophrenia. *Comptes Rendus Biologies*, *330*, 382-388.
- Postel, J. (1999). Hallucination. In *Le grand dictionnaire de la psychologie*. Larousse, 418-419.
- Postel, J. (1999). Schizophrénie. In *Le grand dictionnaire de la psychologie*. Larousse, 820-826.
- Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., et al. (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *57*, 188-191.
- Raij, T.T., Valkonen-Korhonen, M., Holi, M., Therman, S., Lehtonen, J., & Hari, R. (2009). Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain Advance Access published July 20, 2009*.
- Rajarethinam, R.P., DeQuardo, J.R., Nalepa, R., & Tandon, R. (2000). Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr. Res.*, *41*, 303-312.
- Rector, N.A., & Beck, A.T. (2001). Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: An empirical review. *J Nerv Ment Dis*, *189*, 278-287.
- Rey, A. (1964). L'examen clinique en psychologie. Paris: PUF.
- Rey, A. (1998). Le dictionnaire historique de la langue française. Paris : Le Robert.
- Reynolds, C.R. (2002). The comprehensive trail making test. Austin (TX) : Pro-ED Inc.
- Rojas, D.C., Bawn, S.D., Carlson, J.P., Arciniegas, D.B., Teale, P.D., & Reite, M.L. (2002). Alterations in tonotopy and auditory cerebral asymmetry in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, *52*, 32-39.
- Rojas, D.C., Slason, E., Teale, P.D., & Reite, M.L. (2007). Neuromagnetic evidence of broader auditory cortical tuning in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, *97*(1-3), 206-214.

- Schneider, K. (1959). *Clinical Psychopathology*. New York: Grune and Stratton.
- Schwartz, J.-L., Basirat, A., Ménard, L., & Sato, M. (2010). The Perception-for-Action-Control Theory (PACT): A perceptuo-motor theory of speech perception. *J. Neurolinguistics*, sous presse.
- Seal, M.L., Aleman, A., & McGuire, P.K. (2004). Compelling imagery, unanticipated speech and deceptive memory: neurocognitive models of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 9(1-2), 43-72.
- Seal, M.L., Crowe, S.F., & Cheung, P. (1997). Deficits in source monitoring in subjects with auditory hallucinations may be due to differences in verbal intelligence and verbal memory. *Cogn Neuropsychiatry*, 2, 273-290.
- Serences, J.T. (2004). A comparison of methods for characterizing the event-related BOLD timeseries in rapid fMRI. *Neuroimage*, 21, 1690-1700.
- Shapleske, J., Rossell, S.L., Chitnis, X.A., Suckling, J., Simmons, A., Bullmore, E.T., et al. (2002). A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb Cortex*, 12, 1331-1341.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Harnett-Sheehan, K., Janavs, J., Weiller, E., Bonora, I., et al. (1997). Reliability and validity of the MINI international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.) : According to the SCID-P. *Eur. Psychiatry*, 12, 232-241.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Amaro, E., Williams, S.C., Murray, R.M., & McGuire, P.K., (2004). Temporal course of auditory hallucinations. *Br J Psychiatry*, 185, 516-517.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Fukuda, R., Bullmore, E., Amaro, E., Murray, R.M., et al. (2002). Modulation of activity in temporal cortex during generation of inner speech. *Hum Brain Mapp.*, 16, 219-227.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Fukuda, R., Williams, S.C., Murray, R.M., & McGuire, P.K. (2003). Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *Br J Psychiatry*, 182, 525-531.
- Shergill, S.S., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Murray, R.M., & McGuire, M.K. (2000). Mapping Auditory Hallucinations in Schizophrenia using fMRI. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 1033-1038.
- Shergill, S.S., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., & McGuire, P.K. (2001). A functional study of auditory verbal imagery. *Psychol Med.*, 31(2), 241-253.
- Shergill, S.S., Bullmore, E., Simmons, A., Murray, R., & McGuire, P.K. (2000). Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*, 157, 1691-1693.
- Shergill, S.S., Samson, G., Bays, P.M., Frith, C.D., & Wolpert, D.M. (2005). Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 162, 2384-2386.
- Shin, S.E., Lee, J.S., Kang, M.H., Kim, C.E., Bae, J.N., & Jung, G. (2005). Segmented volumes of cerebrum and cerebellum in first episode schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Res.*, 138, 33-42.
- Shimizu, A., & Inouye, T. (1986). Dreamed speech and speech muscle activity. *Psychophysiology*, 23(2), 210-214.
- Shuster, L.I., & Lemieux, S.K. (2005). An fMRI investigation of covertly and overtly produced mono- and multisyllabic words, *Brain Lang.*, 93(1), 20-31.
- Silbersweig, D.A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenck, S., et al. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378, 176-179.

- Slade, P.D. (1976). An investigation of psychological factors involved in the predisposition to auditory hallucinations. *Psychol Med.*, 6, 123-132.
- Sokolov, A. N. (1972). *Inner speech and thought*. New York: Plenum Press.
- Sommer, I.E., Diederer, K.M., Blom, J.D., Willems, A., Kushan, L., Slotema, K., et al. (2008). Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain*, 131, 3169-3177.
- Sommer, I.E.C., Ramsey, N.F., & Kahn, R.S. (2001). Language lateralization in schizophrenia : an fMRI study. *Schizophr. Res.*, 52, 57-67.
- Spence, S.A., Liddle, P.F., Stefan, M.D., Hellewell, J.S., Sharma, T., Friston, K.J., et al. (2000). Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. *Br J Psychiatry*, 176, 52-60.
- Sperry, R.W. (1950). Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol.*, 43, 482-489.
- Startup, M., Startup, S., & Sedgman, A. (2008). Immediate source-monitoring, self-focused attention and the positive symptoms of schizophrenia. *Behav. Res. Ther.*, 46(10), 1176-1180.
- Stefanis, N.C., Hanssen, M., Smirnis, N.K., Avramopoulos, D.A., Evdokimidis, I.K., Stefanis, C.N., et al. (2002). Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med*, 32, 347-358.
- Stephan, K.E., Friston, K.J., & Frith, C.D. (2009). Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr. Bull.*, 35, 509-527.
- Stephane, M., Barton, S., & Boutros, N.N. (2001). Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophr. Res.*, 50, 61-78.
- Stephane, M., Kuskowski, M., McClannahan, K., Surerus, C., & Nelson, K. (2010). Evaluation of speech misattribution bias in schizophrenia. *Psychol Med.*, 40, 741-748.
- Stephane, M., Thuras, P., Nasrallah, H., & Georgopoulos, A.P. (2003). The internal structure of the phenomenology of auditory verbal hallucinations. *Schizophr. Res.*, 61, 185-193.
- Stip., E. (2006). La schizophrénie. In T. Botez-Marquard, & F. Boller (Eds.). *Neuropsychologie clinique et neurologique du comportement*. Montréal : PU Montréal. 523-539.
- Sumich, A., Chitnis, X.A., Fannon, D.G., O'Ceallaigh, S., Doku, V.C., Faldrowicz, A., et al. (2005). Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biol. Psychiatry*, 57, 947-950.
- Sundberg, J., (1994). Vocal fold vibration patterns and phonatory modes. *Speech Transmission Laboratory, Quaterly Progress and Status Report*, 2, 69-80.
- Suzuki, M., Yuasa, S., Minabe, Y., Murata, M., & Kurachi, M. (1993). Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucinations : a longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 242(5), 257-261.
- Szechtman, H., Woody, E., Bowers, K.S., & Nahmias, C. (1998). Where the imaginal appears real : a positron emission tomography study of auditory hallucinations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 95(4), 1956-1960.
- Takane, Y., & Hunter, M.A. (2001). Constrained principal component analysis : A comprehensive theory. *Appl Algebr Eng Comm*, 12, 391-419.
- Takane, Y., & Shibayama, T. (1991). Principal component analysis with external information on both subjects and variables. *Psychometrika*, 56(1), 97-120.

- Takizawa, R., Kasai, K., Kawakubo, Y., Marumo, K., Kawasaki, S., Yamasue, H., et al. (2008). Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res.*, 99(1-3), 250-262.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereo-taxic atlas of the human brain. Stuggart, Thieme.
- Tanaka, M., Matsumoto, K., Sumitsuji, N., Takahashi, K., Kashiwagi, T., Yanai, J. et al. (1968). An electromyographic study on the facial expression of the schizophrenic patients. *Psychiatr Neurol Jap*, 70, 147.
- Théberge, J., Al-Semaan, Y., Williamson, P.C., Menon, R.S., Neufeld, R.W.J., Rajakumar, N., et al. (2003). Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry*, 160, 2231-2233.
- The Psychological Corporation. (2001). *Manual for the Wechsler Test of Adult Reading (WTAR)*. San Antonio, TX : Author.
- Tien, A.Y. (1991). Distribution of hallucinations in the population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 26, 287-292.
- Tourville, J.A., Reilly, K.J., & Guenther, F.H. (2008). Neural mechanisms underlying auditory feedback control of speech. *Neuroimage*, 39, 1429-1443.
- Tran, V-A., (2010). *Silent speech communication: whisper-to-speech conversion*. Thèse de doctorat de l'université de Grenoble, France.
- Tsakiris, M., & Haggard, P. (2005). Experimenting with the acting self. *Cognitive Neuropsych.*, 22(3/4), 387-407.
- Van den Bos, E., & Jeannerod, M. (2002). Sense of body and sense of action both contribute to self-recognition. *Cognition*, 85, 177-187.
- Vanderwolf, C.H. (1998). Brain, behavior, and mind: what do we know and what can we know? *Neurosci Biobehav Rev*, 22, 125-142.
- van de Ven, V.G., Formisano, E., Roder, C.H., Prvulovic, D., Bittner, R.A., Dietz, M.G., et al. (2005). The spatiotemporal pattern of auditory cortical responses during verbal hallucinations. *Neuroimage*, 27, 644-655.
- Versmissen, D., Janssen, I., Johns, L., McGuire, P.K., Drukker, M., Campo, J., et al. (2007). Verbal self-monitoring in psychosis : a nonreplication. *Psychol Med.*, 37, 569-576.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., et al. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas : Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30, 1414-1432.
- Vygotsky, L.S. (1986). *Thought and Language*. Cambridge : MIT Press.
- Warburton, E., Wise, R.J., Price, C.J., Weiller, C., Hadar, U., Ramsay, S., et al. (1996). Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain*, 119, 159-179.
- Waters, F.A.V., Badcock, J.C., Michie, P.T., & Mayberry, M.T. (2006). Auditory hallucinations in schizophrenia: intrusive thoughts and forgotten memories. *Cogn Neuropsychiatry*, 11, 65-83.
- Wechsler, D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale Manual*. New York : Psychological Corporation.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F., Suddath, R., & Torrey, E.F. (1992). Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia : a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry*, 149, 890-897.

- Weiss, E.M., Hofer, A., Golaszewski, S., Siedentopf, C., Brinkhoff, C., Kremser, C., et al. (2004). Brain activation patterns during a verbal fluency test-a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 70, 287-291.
- Weiss, E.M., Hofer, A., Golaszewski, S., Siedentopf, C., Felber, S., & Fleischhacker, W.W. (2006). Language lateralisation in unmedicated patients during acute episode of schizophrenia : a functional MRI study. *Psychiatry Res.*, 146, 185-190.
- Wernicke, C. (1874). Dans: Der aphasische Symptomenkomplex. Breslau: Cohn, Weigert.
- Winterer, G., Musso, F., Beckmann, C., Mattay, V., Egan, M.F., Jones, D.W., et al. (2006). Instability of prefrontal signal processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163, 1960-1968.
- Wise, R.J., Scott, S.K., Blank, S.C., Mummery, C.J., Murphy, K., & Warburton, E.A. (2001). Separate neural subsystems within 'Wernicke's area.' *Brain*, 124, 83-95.
- Wolpert, D.M. (1997). Computational approaches to motor control. *Trends Cogn. Sci.*, 1(6), 209-216.
- Wolpert, D.M., Ghahramani, Z., & Jordan, M.I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, 269, 1880-1882.
- Wolpert, D.M., Doya, K., & Kawato, M. (2003). A unifying computational framework for motor control and social interaction. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.*, 358(1431), 593-602.
- Woodruff, P.W. (2004). Auditory hallucinations: Insights and questions from neuroimaging. *Cogn Neuropsychiatry.*, 9(1-2), 73-91.
- Woodruff, P.W., Wright, I.C., Bullmore, E.T., Brammer, M., Howard, R.J., Williams, S.C., et al. (1997). Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia : a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*, 154(12), 1676-1682.
- Woodward, T.S. (2010). Constrained principal component analysis for fMRI data (fMRI-CPCA). *Hum Brain Mapp. Conference*, Barcelona, Spain.
- Woodward, T.S., Cairo, T.A., Ruff, C.C., Takane, Y., Hunter, M.A., Ngan, E.T.C. (2006). Functional connectivity reveals load dependent neural systems underlying encoding and maintenance in verbal working memory. *Neuroscience*, 139(1), 317-325.
- Woodward, T.S., Menon, M., & Whitman, J.C. (2007). Source monitoring biases and auditory hallucinations. *Cogn Neuropsychiatry.*, (00), 1-18.
- Woodward, T.S., Metzack, P.D., Meier, B., & Holroyd, C.B. (2008). Anterior cingulate cortex signals the requirement to break inertia when switching tasks: A study of the bivalency effect, *Neuroimage*, 40(3), 1311-1318.
- Woodward, T.S., Ruff, C.C., & Ngan, E.T.C. (2006). Short- and long-term changes in anterior cingulate activation during resolution of task-set competition. *Brain Res.*, 1068(1), 161-169.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W.R., David, A.S., Murray, R.M., & Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 16-25
- Yetkin, F.Z., Hammeke, T.A., Swanson, S.J., Morris, G.L., Mueller, W.M., McAuliffe, T.L., et al. (1995). A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. *Am J Neuroradiology*, 16, 1087-1092.
- Yurgelun-Todd, D.A., Wateraux, C.M., Cohen, B.M., Gruber, S.A., English, C.D., & Renshaw, P.F. (1996). Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry*, 153(2), 200-205.

Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., et al. (2007). Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr. Res.*, 97, 194-205.

# Annexe I

## Liste des acronymes

---

### AI.1 Termes d'imagerie cérébrale

- IRM = Imagerie par résonance magnétique
- IRMf = Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
- ROI = Regions of Interest (Régions d'intérêt)
- TDM = Tomodensitométrie
- TEMP = Tomographie par émission de monophotonique
- TEP = Tomographie par émission de positons
- TESP = Tomographie par émission de simples photons
- VBM = Voxel based morphometry (Morphométrie sur voxels)

### AI.2 Termes de régions cérébrales

Le lecteur peut se référer à la figure I.1 du chapitre 1 pour la localisation des régions cérébrales.

- AMS = Aire motrice supplémentaire
- CCA = Cortex cingulaire antérieur
- CCP = Cortex cingulaire postérieur
- CPFDL = Cortex préfrontal dorsolatéral
- GA = Gyrus angulaire
- GFI = Gyrus frontal inférieur
- GFM = Gyrus frontal moyen
- GFm = Gyrus frontal médian
- GFS = Gyrus frontal supérieur
- GSM = Gyrus supramarginal
- GTI = Gyrus temporal inférieur
- GTM = Gyrus temporal moyen
- GTS = Gyrus temporal supérieur
- LPI = Lobule pariétal inférieur
- LPS = Lobule pariétal supérieur

### AI.3 Termes d'évaluation psychiatrique

AHRS = Auditory Hallucination Rating Scale (Echelle d'évaluation des hallucinations auditives).  
Haddock, G. (1994). *Auditory hallucination rating scale*. Manchester: University of Manchester.



- BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale (Echelle de brève évaluation psychiatrique). Hedlund, J.L., & Vieweg, B.W. (1980). The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): a comprehensive review. *J Operat Psychiatry*, 11, 48-64.
- BAVQ = Beliefs About Voices Questionnaire (Questionnaire sur les croyances vis-à-vis des voix). Chadwick, P.D., & Birchwood, M. (1995). The omnipotence of voices II: The beliefs about voices questionnaire (BAVQ). *British Journal of Psychiatry*, 166, 773-776.
- CIM = Classification internationale des maladies. Organisation Mondiale de la Santé. CIM 10 Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève : OMS ; 1993
- CPRS = Comprehensive Psychopathological Rating Scale (Echelle d'évaluation comprehensive psychopathologique). Jacobsson, I., von Knorring, L., Mattson, B., Perris, C., Edenius, B., Kettner, B., Magnusson, K-E., & Villemoes, P. (1978). The comprehensive psychopathological rating scale – CPRS – in patients with schizophrenic syndromes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 271(suppl.), 39–44.
- DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4<sup>th</sup> ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- LSHS = Launay-Slade Hallucination Scale (Echelle d'hallucinations de Launay et Slade). Launay, G., & Slade, P.D. (1981). The measurement of hallucinatory predisposition in male and female prisoners. *Personality and Individual Differences*, 2, 221–234.
- PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale (Echelle des symptômes positifs et négatifs). Kay, S.R., Opler, L.A., & Lindenmayer, J.P. (1989). The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*, 7, 59-67.
- PSE = Present State Examination (Evaluation de l'état présent). Wing, J.K., Cooper, J.E. & Sartorius, N. (1974). Present State Examination. London: Cambridge University Press.
- PSYRATS = Psychotic symptoms rating scale (Echelle de mesure des symptômes psychotiques). Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., Faragher, E.B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine* 29(4), 879-889.
- SADS-C = Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia—Change Version (Programme des troubles affectifs et de la schizophrénie). Spitzer, R.L., & Endicott, J. (1978). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia—Change Version, 3rd ed. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research.
- SAPS = Scale for the assessment of positive symptoms (Echelle d'évaluation des symptômes positifs). Andreasen, N. C. (1990). Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry* 24, 73–88.
- SCID = Structured Clinical Interview for the DSM (Interview clinique structurée pour le DSM). Spitzer, R.L., Williams, J.B., & Gibbon, M. (1987). *Structured Clinical Interview for DSM-III-R*. New York: Biometrics Research Dept. and New York State Psychiatric Institute.
- WSGC = Waterloo–Stanford Group C Scale of Hypnotic Susceptibility (Echelle du groupe Stanford-Waterloo pour la susceptibilité hypnotique). Bowers, K.S. (1993). The Waterloo-Stanford Group C (WSGC) scale of hypnotic susceptibility: normative and comparative data. *Int. J. Clin. Exp. Hypnosis*, 61, 35–46.

## Annexe II

# L'imagerie cérébrale et ses techniques

---

L'imagerie cérébrale définit l'ensemble de techniques d'enregistrement qui permettent d'explorer le cerveau. Il existe des techniques d'imagerie anatomiques telles que l'imagerie par résonance magnétique, la tomodensitométrie qui considèrent le cerveau structurel au repos et d'autres techniques dites fonctionnelles qui observent le cerveau lors d'une activité cognitive. Dans le cadre de cette thèse nous détaillerons cette deuxième catégorie d'enregistrement cérébral. Une activité cognitive résulte d'un enchaînement de transmission d'influx nerveux par les synapses et est caractérisée par des activités électrique, neurochimique, électromagnétique, métabolique et neurodynamique. Chaque technique d'enregistrement d'imagerie cérébrale va mesurer une de ces activités. Certaines utilisent la méthode dite directe en évaluant les potentiels d'action synaptiques, elles seront brièvement présentées dans un premier temps. D'autres techniques favorisant la méthode dite indirecte en examinant le flux sanguin lié à l'activité électrique seront présentées ensuite. Ainsi il existe une grande complémentarité entre les différentes techniques d'enregistrement.

### All.1 Imagerie électromagnétique (méthode directe)

Ces techniques s'appuient sur l'activité électrique neuronale au travers des potentiels d'action post synaptiques. Les modifications d'activité électrique entraînent sur le scalp des modifications d'amplitude et de répartition topographiques des potentiels d'action et du champ magnétique au voisinage du scalp. Elles ont une très bonne résolution temporelle c'est-à-dire qu'elles recueillent l'activité pratiquement immédiatement (environ 1ms) mais une modeste résolution spatiale dans le sens où la localisation cérébrale n'est pas extrêmement précise.

#### A.1.1 L'électroencéphalographie (EEG).

L'EEG mesure l'activité neuronale globale et continue du cerveau grâce à des électrodes collées à la surface du cuir chevelu. Cette technique enregistre les fluctuations des différences de potentiels entre 2 points du scalp. En clinique, on utilise entre 10 et 20 électrodes et en recherche entre 64 et 256 électrodes. Cette technique est très affectée par les tissus, sensible à toutes les orientations, aux sources profondes amenant une mauvaise résolution spatiale (réponse vaste, diffuse).

Les fréquences des ondes cérébrales s'étendent de 0.25 Hz à environ 60 Hz (1 Hertz étant une oscillation par seconde).

### **A.1.2 La magnétoencéphalographie (MEG).**

La MEG enregistre les variations du champ magnétique en plusieurs sites du scalp, au voisinage de la surface du scalp grâce à 300 capteurs magnétiques Supraconducteur (SQUID) capable de détecter des faibles courants. Tout courant électrique génère autour de lui un champ magnétique. Ces champs magnétiques sont cependant excessivement faibles et la MEG ne peut détecter que la sommation des champs magnétiques produits par l'activité de dizaines de milliers de neurones qui sont de l'ordre de 50 à 1000 femtotesla (fT).

Cette technique est peu affectée par les tissus cérébraux, elle est sélective pour les sources tangentielles et est peu sensible aux sources profondes.

## **All.2 Imagerie vasculaire (méthode indirecte)**

Ces techniques d'imagerie enregistrent indirectement l'activité synaptique c'est-à-dire qu'elles enregistrent les conséquences vasculaires et métaboliques des activités synaptiques. La réponse hémodynamique est caractérisée par une augmentation de l'activité neuronale entraînant une augmentation du volume sanguin régional, entraînant une augmentation du débit sanguin et du coup une augmentation de l'oxygénation sanguine.

### **A.2.1 La tomographie par émission de positons (TEP)**

Cette technique mesure directement l'augmentation du débit sanguin régional grâce à un marqueur radioactif. La TEP peut donc mesurer le débit sanguin, le métabolisme (consommation de glucose), et le transport membranaire. Les positons de la TEP proviennent de la dégradation de ce marqueur radioactif incorporé dans le système sanguin du sujet. Quand le marqueur se désintègre cela entraîne une augmentation des rayonnements émis par le traceur.

Ces isotopes radioactifs (atomes émetteurs de radioactivité) comme le carbone, le fluor et l'oxygène 15 sont des émetteurs de positons (électron positif) ; ils sont issus de la chimie organique et ne vont donc pas altérer la propriété chimique des traceurs.

La TEP présente plusieurs inconvénients comme un mauvais rapport signal sur bruit, un rayonnement radioactif, de multiples injections dues à la courte durée de vie du marqueur radioactif et par conséquent un moyennage sur plusieurs sujets car on ne permet qu'une session par année par sujet.

### **A.2.2 L'imagerie optique (IO).**

Cette technique utilise un traceur photosensible : les optodes qui illuminent le cortex par les os dans le spectre infra-rouge, détectés par des capteurs. Elle permet d'étudier localement le couplage entre les phénomènes de débit sanguin et la consommation d'oxygène.

### **A.2.3 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle(IRMf).**

Cette technique permet de mesurer indirectement l'activité cognitive grâce à de nombreux paramètres tels que le débit sanguin, le volume, le métabolisme cérébral, la diffusion des protons de l'eau dans le cerveau (DTI) entre autres. Il s'agit d'une technique non invasive c'est-

à-dire sans injection de radioactivité et avec une très bonne résolution spatiale (<1mm) et une bonne résolution temporelle (<1sec).

Elle utilise la propriété paramagnétique de la molécule désoxyhémoglobine (dHb): sa présence engendre dans son voisinage une faible perturbation du champ magnétique. L'IRMf mesure un signal RMN (résonance magnétique nucléaire) en utilisant les propriétés magnétiques du noyau hydrogène (proton de l'eau) qui se constitue de particules chargées en mouvement possédant un moment angulaire (spin nucléaire).

L'IRMf utilise l'effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) comme mesure. Il s'agit d'une mesure des variations de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale du cerveau qui peut s'expliquer comme suit.

L'augmentation de l'activité synaptique entraîne une augmentation de la consommation locale d'oxygène qui entraîne une augmentation transitoire de la désoxyhémoglobine (dHb).

Puis l'activité cérébrale amène une augmentation beaucoup plus intense du débit et du volume sanguin, qui est supérieure aux besoins en oxygène. Par conséquent, un déséquilibre entre l'augmentation locale du débit sanguin et la consommation en oxygène s'installe et entraîne une baisse locale de la concentration en dHB = Effet Bold.

L'activité synaptique qui consomme de l'oxygène a pour traduction une augmentation (et non réduction) de l'oxygénation sanguine.

Le temps de réponse hémodynamique se situe entre 1 et 3 secs.

#### **A.2.4 Imagerie par Stimulation magnétique transcrânienne (TMS).**

Le principe de la TMS se base sur le principe d'induction électromagnétique de Faraday qui s'énonce comme suit : 2 bobines aux champs magnétiques différents entraînent une différence de potentiels mesurable.

Cette technique d'imagerie consiste à appliquer une impulsion magnétique à l'aide d'une bobine à la surface de la tête. Ces champs magnétiques induisent des courants électriques entraînant une modification de l'activité neuronale à l'endroit du cerveau où se situe la bobine. Elle joue sur le champ magnétique de l'humain.

La TMS répétitive ou rTMS se traduit par une série d'impulsions pendant un temps limité pour une modification durable de la neuromodulation cérébrale. La TMS peut être excitatrice (10-50 Hz : augmentation de l'excitabilité corticale) ou inhibitrice (1Hz).

Il a été montré des effets bénéfiques dans le traitement de la dépression (excitation du préfrontal gauche) et dans le traitement des HAV chez les patients schizophrènes (inhibition du temporo-pariétal gauche) (Hoffman *et al.*, 2003). Les effets secondaires sont limités et peu fréquents.

Des questions sont encore non résolues quant au nombre de stimulations, de séances, de rappel ou pas. L'utilité d'un tel traitement n'est pas encore formellement démontrée et cette thérapie est interdite en France (au stade d'essais cliniques).



---

## Annexe III

# Evaluation psychiatrique et neuropsychologique

---

### AIII.1 Manuels utilisés pour le diagnostic de la schizophrénie.

#### AIII.1.1 DSM-IV

Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV, APA, 1994) et sa version révisée **DSM-IV-TR** (APA, 2000), propose un diagnostic symptomatologique de la maladie, majoritairement utilisé en Amérique du nord. Le DSM-IV-TR distingue cinq sous-types de schizophrénie : le type *paranoïde*, caractérisé par la prépondérance des symptômes positifs (délires et hallucinations), le type *désorganisé* avec une prédominance de la désorganisation du discours et du comportement, le type *catatonique* avec une importance des critères psychomoteurs et du négativisme, le type *indifférencié* avec un ensemble de symptômes sans manifestation exagérée d'aucun d'entre eux et le type *résiduel* avec une persistance des symptômes positifs mais atténués et quelques symptômes négatifs. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes spécifiquement intéressés à la forme paranoïde de la maladie car elle inclut le phénomène hallucinatoire. La présence pendant au moins un mois d'au moins deux symptômes au sein de la catégorie schizophrénie est nécessaire pour établir le diagnostic de la pathologie. Une nouvelle version de ce manuel, le DSM-V, sera disponible en mai 2013. Parmi les changements notables par rapport au DSM-IV, il y aurait la disparition des sous-types de schizophrénie, l'inclusion de la catatonie comme un diagnostic transversal des maladies mentales et non plus comme un sous-type de la schizophrénie, l'inclusion du syndrome de risque psychotique dans les maladies psychotiques, des changements dans le diagnostic du trouble bipolaire (disparition de l'épisode mixte notamment) ainsi qu'une possible inclusion des déficits cognitifs comme symptômes transversaux (Carpenter, 2010).

#### AIII.1.2 CIM-10

La **classification mondiale des maladies** (CIM-10), éditée par l'organisation mondiale de la santé (OMS, 1993) et globalement plus utilisée en Europe, établit une classification de l'ensemble des maladies, organiques, infectieuses et mentales entre autres. Elle a été mise en place au début du XX<sup>ème</sup> siècle pour pouvoir déterminer précisément les causes de décès puis par la suite créer un suivi de l'incidence et de la prévalence des maladies dans le monde et de leurs relations avec différentes caractéristiques des populations affectées. Ce manuel comprend 21 chapitres traitant de différents types de maladie. Le chapitre 5 (F00-F99) aborde les troubles mentaux et du comportement et contient 11 sous-catégories de troubles. La schizophrénie fait partie de la 3<sup>ème</sup> catégorie (F20-F29) de ce chapitre qui regroupe la schizophrénie et les troubles

schizotypiques et délirants. Plus spécifiquement la schizophrénie est définie par F20 et ses cinq sous-types 'classiques' sont compris entre F20.0 et F20.9. Par exemple, la schizophrénie paranoïde (celle regroupant la majorité des patients souffrant de HAV) est catégorisée F20.0. Pour établir un diagnostic, la CIM-10 requiert la présence pendant au moins un mois d'un symptôme de premier rang comme les HAVs par exemple, possiblement accompagné d'un autre symptôme tel qu'une incohérence langagière.

Les deux manuels sont grandement similaires quant à l'évaluation diagnostique de la pathologie, il semblerait que leur utilisation soit plus liée à une culture qu'à une différence théorique dans les critères évalués.

## AIII.2 Tests neuropsychologiques

Avant la passation de l'expérience de génération mentale de définitions, tous les participants ont passé des tests neuropsychologiques.

Quatre tests ont été réalisés par l'ensemble des groupes (contrôles et schizophrènes) puis les sujets contrôles ont fait un test séparément et les patients schizophrènes ont passé neuf tests.

### AIII.2.1 Tests pour l'ensemble des participants

Les deux premiers tests évaluent l'intelligence prémorbide des participants. Ceci permet de déterminer la performance cognitive actuelle c'est-à-dire avant un début de maladie ou un déclin cognitif. Il s'agit de la mesure des capacités cognitives stables.

1). *Ammons Quick test* (Ammons, & Ammons, 1962) : ce test est un test d'association d'images et de mots.

On montre au participant une feuille avec quatre images puis on prononce un mot. Le participant doit donner le numéro de l'image correspondant le mieux au mot. Le test comporte 50 mots ordonnés selon leur familiarité, allant du plus commun au plus spécifique (*belt* (ceinture) → *pungent* (piquant)).

2). *WTAR - Weschler Test of Adult Reading* (The Psychological Corporation, 2001).

Il s'agit d'un test de lecture. On donne au participant une feuille avec 50 mots d'orthographe irrégulière. Le test évalue la capacité du participant à prononcer ces mots irréguliers. Il est un indicateur robuste de démence.

3). *KBIT-2 - Kaufman Brief Intelligence Test* (Kaufman & Kaufman, 1997) : ce test mesure les capacités cognitives verbales et non verbales. Cela estime un niveau d'intelligence général et permet d'identifier les participants « à risque ». Ce test est divisé en trois parties. La première est une partie connaissance verbale déterminée par une association images-mots. Le participant doit montrer l'image parmi quatre correspondant au mieux au mot ou à la question posée par l'expérimentateur. La deuxième partie est une partie devinette qui se compose de questions simples auxquelles le participant doit répondre par un mot. Ces deux parties évaluent les connaissances verbales. La troisième partie du test mesure les capacités non verbales du participant et consiste en la complétion de matrices.

L'addition des scores aux deux parties verbales au score de la partie non verbale donne un score d'intelligence générale allant de 40 à 160 (la moyenne étant entre 85 et 115).

4). *MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview* version 5.0.0 (Sheehan *et al.*, 1997) : Il s'agit d'un entretien structuré couvrant différentes questions psychologiques sur plusieurs

périodes de la vie du participant. Les questions sont ordonnées différemment selon si le participant est contrôlé ou psychotique.

Les sujets contrôlés présentant des scores déviants à cet entretien n'étaient pas retenus pour la suite de l'expérience.

### **AIII.2.2 Test pour les sujets contrôlés**

CAPE - *Community Assessment of Psychic Experiences* (Stefanis, *et al.*, 2002) : ce questionnaire fournit 42 énoncés variés sur comment les gens pensent et se sentent. Il est rempli par le participant lui-même. Pour chaque énoncé, le participant doit entourer la réponse qui correspond le mieux à sa propre expérience. Il a le choix entre quatre réponses : *Never*, *Sometimes*, *Often* ou *Nearly Always* (jamais, de temps en temps, souvent, pratiquement tout le temps). Pour les trois dernières réponses, le sujet doit noter combien cela le perturbe : échelle de 1 : *not distressed* (pas bouleversé) à 4 : *very distressed* (très bouleversé).

### **AIII.2.3 Tests pour les patients schizophrènes**

1). BCIS - *Beck Cognitive Insight Scale* (Beck *et al.*, 2004) : ce questionnaire liste 15 énoncés à la première personne. Pour chaque énoncé, le participant doit entourer la réponse qui correspond le mieux à son expérience subjective. Il a le choix entre quatre réponses : *do not agree at all*, *agree slightly*, *agree a lot*, *agree completely* (n'est pas d'accord, est légèrement d'accord, est considérablement d'accord, est complètement d'accord). Il s'agit d'évaluer l'auto-perception du participant et de déceler les participants limites.

2). SSPI - *Signs and Symptoms of Psychotic Illness* (Liddle *et al.*, 2002) : Ce questionnaire a été développé par P.F. Liddle en 2002 pour mesurer la sévérité générale d'une maladie mentale ainsi que la sévérité de symptômes particuliers survenant dans les maladies mentales. P.F. Liddle a travaillé à l'université de Colombie Britannique (UBC) dans le département de psychiatrie. Il travaille actuellement au département de psychiatrie de l'université de Nottingham en Angleterre. Ce test est composé de 20 items fournissant une couverture considérable des signes et symptômes des pathologies aiguës et chroniques. Bien que la majorité des items (dépression, délire, hallucinations, désorganisation de la pensée, exaltation entre autres) soient caractéristiques des pathologies mentales en général, d'autres tels que le défaut d'attention, l'insomnie ou l'anxiété sont aussi inclus car ils peuvent être une mesure sensible de l'étendue de la perturbation des fonctions cognitives due aux maladies mentales. Chaque item est noté entre 0 (absence de psychopathologie) et 4 (sévère pathologie). Les scores sont émis sur la base de réponses données par le patient à un questionnaire (lu par l'expérimentateur) structuré dans un premier temps, pour s'assurer que tous les domaines de la psychopathologie soient bien examinés et plus libre dans un deuxième temps (exploration des intérêts, activités de la personne). Les questions du test sont présentées en fin de cette annexe.

Dans la première partie de l'entretien, l'expérimentateur formé lit des questions concernant principalement les symptômes affectifs et somatiques et les délire et hallucinations. Cependant, il n'y a aucune correspondance exacte entre une question et un item, ainsi l'ensemble du discours du patient doit être analysé et par exemple, les délire peuvent être élucidés à tout moment de l'entretien. En règle générale, dès que le discours du patient suggère un symptôme, il est nécessaire de poser plus de questions à ce sujet pour éclaircir la nature, la fréquence et la



sévérité du symptôme. Pour autant, seules les expériences anormales de la semaine précédant l'entretien sont prises en compte.

Dans la seconde partie de l'entretien, il est demandé au patient de parler de ses activités, ses centres d'intérêt et de ses proches. L'observation de la communication verbale et non verbale durant l'ensemble de l'entretien permet l'attribution d'un score de base pour la majorité des items comportementaux (hyperactivité, hypoactivité ou hostilité entre autres). En général, la forme du discours du patient est plus pertinente que le contenu lui-même. Si l'expérimentateur a des doutes quant à la sincérité du patient sur ces activités et/ou son comportement, il doit aller demander l'information au service hospitalier concerné.

A la fin de l'entretien, il est demandé au patient de faire une série de soustractions de 7 (partant de 100) pour évaluer son niveau d'attention et il lui est aussi demandé la date du jour et l'endroit où il se trouve pour évaluer son orientation.

3). PSYRATS-BELIEFS - *Psychiatric Rating Scales for Delusions*, (Haddock et al., 1999) :

Il s'agit d'un entretien structuré (sept questions) pour rassembler des détails sur les différentes dimensions du délire. Comme pour le SSPI, le score se fait sur la base des expériences vécues la semaine précédente. Pour chaque question, un score de 0 (absence de délire) à 4 (délire constants) est délivré.

Ce questionnaire est réalisé seulement si les patients ont des scores positifs pour l'item délire dans le SSPI et/ou dans le MINI.

4). PSYRATS-VOICES – *Psychiatric Rating Scales for Auditory Hallucinations*, (Haddock et al., 1999). Ce test fait partie d'un test plus vaste appelé HIS (*Hallucination Interview Schedule*) développé par G. Haddock. Il couvre les différentes modalités d'hallucinations : auditives, visuelles, olfactives et tactiles ainsi que les stratégies de réduction employées par le patient. Les différentes modalités sont traitées si et seulement si le patient a eu un score positif à l'item correspondant dans le SSPI et/ou dans le MINI. Dans notre cas, nous nous intéressons particulièrement aux hallucinations auditives verbales mais si le patient a aussi des hallucinations visuelles par exemple alors cette partie là du test sera également examinée.

La partie hallucinations auditives comprend 13 questions, la première élucide la nature des hallucinations. Si elles ne sont pas verbales, alors la suite du test n'est pas explorée. La durée de l'hallucination, le nombre, la fréquence, le genre, la localisation, l'audibilité, le contenu de la voix ainsi que son retentissement émotionnel sont ensuite évalués.

5). COWAT - *Control Oral Word Association Test* (Benton, Hamsher, & Sivan, 1994).

Il s'agit d'un test de fluence verbale. Le patient a une minute pour donner le plus de noms communs commençant par une lettre spécifique. La version utilisée est celle où les lettres F, A et S sont étudiées.

6). WAIS Digit Span – *Weschler Adult Intelligence Test* (Weschler, 1955). Ce test évalue l'empan mnésique du patient. Il est composé de deux parties indépendantes l'une de l'autre. Dans un premier temps, il est demandé au patient de se souvenir de différentes séquences de chiffres allant d'une série de deux jusqu'à une série de neuf chiffres. Il y a deux séquences pour chaque suite de chiffres (16 séquences). Le score est déterminé quand le patient n'arrive pas à se souvenir des deux séquences pour une suite de chiffres. Dans un deuxième temps, il est demandé au patient de rappeler les chiffres dans l'ordre inverse, c'est-à-dire si la séquence est 9-1-7, le patient doit prononcer 7-1-9.

7). WCST - *Wisconsin Card Sorting Test* (Heaton *et al.*, 1993). Ce test évalue les fonctions exécutives notamment la capacité d'apprentissage, l'adaptation à un nouveau concept et la persévération. Il est effectué sur ordinateur. Il s'agit d'un jeu de cartes : pour chaque carte présentée le patient doit la ranger dans la pile qu'il pense correspondre le mieux à la carte.

8). RAVLT - *Rey Auditory Verbal Learning Task* (Rey, 1964). Ce test mesure la mémoire de travail verbale en évaluant les capacités d'encodage et de rappel libre. Il s'agit de rappeler, dans n'importe quel ordre, une liste de mots lue par l'expérimentateur. Cela est répété cinq fois puis une nouvelle liste de mots (liste distractive) est lue par l'expérimentateur et le patient doit rappeler le plus de mots possibles de cette deuxième liste. Puis il est demandé au patient de rappeler le plus de mots possibles de la première liste.

Pour avoir une période de rétention, le test CTMT est effectué. A la fin de ce dernier on demande de nouveau au patient de rappeler le plus de mots possibles de la première liste.

9). CTMT – *Comprehensive Trail Making Test* (Reynolds, 2002). Ce test mesure l'attention, la recherche visuelle, la vitesse de traitement de l'information et la capacité à faire abstraction de distracteurs. Il évalue les déficits cérébraux globaux. Une feuille avec des chiffres entourés (de un à vingt cinq) est présentée au participant. Ce dernier doit relier les chiffres le plus rapidement possible. Cinq feuilles de chemin de difficultés croissantes lui sont présentées. En effet le chemin quatre a le nom des chiffres plutôt que le numéro est le chemin cinq à des chiffres (numéros) et des lettres, il s'agit alors de relier le premier chiffre à la première lettre et ainsi de suite (1-A-2-B...).

## Questions de l'entretien pour l'évaluation SSPI.

### Mandatory Questions

- **Have you been anxious or worried in the past week?**
  - Appropriate to circumstances?
  - Disrupt daily activities?
- **How have you felt in your mood?**
  - This affects how many aspects of life?
- **Have you been low in spirits?**
  - This affects how many aspects of life?
  - Low self esteem?
- **Have you been in an elevated mood?**
  - This affects how many aspects of life?
  - Disrupts social & occupational activities?
  - Increased self esteem?
- **Have you been feeling irritable?**
  - Verbal or physical assault?
- **Have you been in conflict with anyone?**
  - Verbal or physical assault?
  - Relationship with people on the ward?
- **What has your appetite been like?**
  - Pleasurable?
- **Do you feel physically well?**
  - Physical cause?
  - Affects how many aspects of life?
  - Have you experienced any strange feelings in your body?
- **Have you had any difficulty sleeping?**
  - How much has sleep decreased per night?
- **Have you been waking earlier than usual?**
  - How much has sleep decreased per night?
- **Do you feel especially guilty about anything?**
  - Insight into realism of this belief (objective observer)?
  - Have they ever?
- **Have you had any strange or unusual experiences recently?**
  - How can it be that ...? →
  - Explore any (1) bizarre or (2) systematic delusions the patient might have
  - Have they ever?
- **Have you any special abilities?**
  - Exalted identity or ability?
  - Better than anyone in the world?
  - Have you ever felt that way?
- **Are you a special person in any way?**
  - Exalted identity or ability?
  - What do your friends/relatives think about you?
  - Do you have any special hobbies no one else has?
  - Have you been chosen for a special purpose?
  - Have you ever felt that way?
- **Do people talk about you?**
  - More than about other people?
  - Influence on thinking and behaviour?
  - Have you ever felt that way?
- **Has there been any reference to you on television?**
  - Are there any events that refer to you or are meaningful only for you?
  - How can it be that ... (insight into unrealistic nature)?
  - Have you ever felt that way?

- **Has anyone been trying to harm you?**
  - Are you being followed or even persecuted by people?
  - More than other people?
  - Have you ever felt that way?
  - Influence on thinking and behaviour?
  - Insight?
  - Ever had this experience?
- **Can other people hear what you are thinking?**
  - Do you sometimes have the experience that your thoughts are being emitted out of your head?
  - Influence on thinking and behaviour?
  - Insight?
  - Ever had this experience?
- **Does anything or anybody interfere with your thoughts?**
  - Influence on thinking and behaviour?
  - Insight?
  - Ever had this experience?
- **Does any outside power or influence take control of you?**
  - Influence on thinking and behaviour?
  - Insight?
  - Ever had this experience?
- **Do you hear voices even when nobody else is there?**
  - How often? Once a day?
  - Internal vs. External?
  - Voices talking to you, or about you, or commenting?
  - Do you hear other sounds without any obvious source?
  - Do you see, feel, or smell things that may not really be there?
  - Influence on behaviour?
  - Insight?
  - Have you ever had these experiences?
- **Daily activities?**
  - Long periods of inactivity?
  - Do you enjoy that?
  - Does the person repeat one or more activities throughout the day?
- **Interests?**
  - Can you concentrate on difficult activities?
  - Newspaper?
  - Do you enjoy activities?
  - Pay attention to the patient in conversation: Does he/she have problems concentrating and/or is he/she easily distracted?
- **Relationships?**
  - Do you write friends or family?
  - When did you last see?
  - Do you look forward to seeing them?
  - Does patient withdraw from other people because of paranoid fear or lack of interest?
- **View of Illness? How long in hospital?**
  - Why in hospital?
  - Mental illness?
  - Medication helps?
  - Name for disease?
  - What is the meaning of this name for you? Symptoms?
- **Serial 7's (or WORLD backwards)**
- **Time and Place?** *(of the interview)*
  - Day or night?
  - Time of year?



---

## Annexe IV

# Questionnaires liés à l'expérience de recueil de traces musculaires oro-faciales lors d'HAV

---

### AIV.1 Questionnaire Pré-expérience

Consigne :

Ce questionnaire est anonyme, n'hésitez pas à nous demander des renseignements si vous ne comprenez pas bien une ou plusieurs questions.

Dans le questionnaire, on parle des voix au pluriel. Dans votre cas, il peut s'agir d'une seule voix, répondez alors comme si la question portait sur une seule voix.

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

- Combien de fois entendez-vous des voix ? :

- jamais
- très rarement (1 fois par semaine)
- rarement (entre 1 et 5 fois par jour)
- occasionnellement (entre 5 et 10 fois par jour)
- fréquemment (entre 3 et 10 fois par heure)
- très fréquemment (entre 11 et 50 fois par heure)
- quasiment tout le temps (au moins une fois par minute)
- tout le temps

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Combien de temps durent les paroles entendues ?

- quelques secondes
- 1 minute
- entre 1 et 5 minutes
- entre 5 et 10 minutes
- plus longtemps

commentaires \_\_\_\_\_

---

---

- Combien de voix entendez-vous ?

- 1 voix
- 2 voix
- entre 1 et 5 voix
- plus de voix

commentaires \_\_\_\_\_

---

- A qui s'adressent les voix que vous entendez ?

- à vous-même
- les voix parlent entre elles

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Si ces voix s'adressent à vous, emploient-elles des phrases avec :

- « je »
- « tu »
- « il, elle »

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que les voix que vous entendez sont :

- exclusivement masculines
- exclusivement féminines
- masculines et féminines

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que vous connaissez les voix que vous entendez ?

- oui
- non

commentaires \_\_\_\_\_

---

---

- Si vous connaissez ces voix, qui sont-elles ?

- votre propre voix
- les voix de membres de votre famille
- les voix d'ami(e)s
- les voix de collègues
- les voix de voisins
- les voix du personnel soignant

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Quand vous entendez les voix, d'où proviennent-elles ?

- de l'intérieur de votre tête
- de l'extérieur

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que ces voix vous paraissent réelles ?

- peu réelles (ressemblent à vos pensées)
- imaginaires
- vagues
- presque réelles
- très réelles

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que ces voix sont audibles ?

- trop faiblement pour être entendues clairement
- très faiblement (chuchotées mais claires)
- faiblement, comme des voix lointaines
- clairement, comme votre voix et la mienne
- fortement
- très fortement, comme des cris ou des hurlements

commentaires \_\_\_\_\_

---



---

- Savez-vous où et quand vous entendez le plus ces voix ?

- dans le silence
- dans un environnement calme mais non silencieux
- quand il y a des conversations bruyantes autour de vous
- quand il y a de la musique autour de vous
- quand il y a du bruit déplaisant autour de vous
- quand vous êtes stressé(e)

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Y a-t-il des moments de la journée où vous entendez le plus ces voix ?

- non
- oui, le matin
- oui, à midi
- oui l'après-midi
- oui, le soir
- oui, la nuit

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Comment parlent ces voix ?

- elles donnent des ordres
- elles insultent
- elles parlent gentiment
- elles disent du mal de quelqu'un
- elles font des commentaires neutres
- elles font des commentaires négatifs
- elles font des commentaires positifs

commentaires \_\_\_\_\_

---

- De quoi parlent ces voix ?

- elles parlent de vous
- elles parlent d'une autre personne
- elles parlent d'un sujet différent

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que ces voix parlent de la même chose ?

- toujours
- souvent
- jamais

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que les paroles entendues sont :

- de longues conversations ou de longs discours
- des phrases entières longues
- des phrases brèves
- des mots isolés

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que vous savez ce qui fait que vous entendez des voix que personne d'autre n'entend ?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

- Quelle est l'influence des voix sur vos pensées, vos sentiments et vos actions ?

- vous pouvez les ignorer complètement
- les voix vous perturbent occasionnellement
- les voix vous perturbent un court moment quand elles surviennent
- vous devez le plus souvent faire attention à ces voix quand elles surviennent
- les voix modifient souvent votre comportement
- les voix modifient complètement votre comportement
- les voix sont le seul fait important, vous y faites très attention

commentaires \_\_\_\_\_

---

- A quel point les voix sont-elles angoissantes ?

- pas angoissantes, peuvent être agréables
- un peu angoissantes
- modérément angoissantes
- elles provoquent parfois une peur ou une anxiété significative
- elles provoquent souvent une peur ou une anxiété significative

commentaires \_\_\_\_\_

---

- Est-ce que vous savez comment ne pas entendre ces voix ?

- en chantonant tout bas
- en écoutant de la musique
- en écoutant de la musique très fort
- en mettant des bouchons d'oreille
- en ouvrant la bouche
- en mâchant un chewing-gum
- en mordillant quelque chose
- en mordant le bout de la langue
- en fermant le poing
- en faisant une mimique faciale

commentaires \_\_\_\_\_

---

## AIV.2 Questionnaire post-enregistrement (inspiré de Hoffman *et al.*, 2003)

Consigne :

Ce questionnaire est anonyme, n'hésitez pas à nous demander des renseignements si vous ne comprenez pas bien une ou plusieurs questions.

Dans le questionnaire, on parle des voix au pluriel. Dans votre cas, il peut s'agir d'une seule voix, répondez alors comme si la question portait sur une seule voix.

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

1. Avez-vous entendu des voix lors de l'expérience ?

OUI

NON

2. A quel point les voix vous ont-elles paru réelles ?

0 Ne se distinguent pas de ma pensée	1 Imaginaires	2 Vagues	3 Comme un rêve	4 Pratiquement réelles	5 Très réelles
--	------------------	-------------	-----------------------	------------------------------	----------------------

3. En moyenne, de quelle intensité était la voix prédominante ?

0 Trop faible pour être entendu clairement	1 Chuchotées mais claires	2 Doux	3 Semblable à la voix de quelqu'un qui parle	4 Forte	5 Cris / hurlements
--	---------------------------------	-----------	--	------------	------------------------

4. Combien de voix avez-vous entendu dont vous puissiez distinguer les mots ?

1	2	3	4	5	>5 (coter 6)
---	---	---	---	---	--------------

5. Quelle était l'étendue du contenu de la voix prédominante ?

1 Simple mot	2 Phrases	3 Phrases complètes	4 Multiples phrases
-----------------	--------------	------------------------	------------------------

6. Quelle était l'influence des voix sur vos pensées, vos sentiments et vos actions ?

1 Je pouvais les ignorer complètement	2 Les voix me perturbaient occasionnellement	3 Les voix me perturbaient un cours moment quand elles survenaient	4 Je devais le plus souvent faire attention à ces voix quand elles survenaient	5 Elles modifiaient un peu mon comportement	6 Elles modifiaient complètement mon comportement	7 Les voix étaient le seul fait important, j'y faisais très attention
--	---	---	---	--	--	--

7. A quel point les voix étaient-elles angoissantes ?

1 Pas angoissantes, pouvaient être agréables	2 Moyennement angoissantes	3 Modérément angoissantes	4 Parfois provoquaient une peur ou une anxiété significative	5 Souvent provoquaient une peur ou une anxiété significative
---	-------------------------------	------------------------------	---	---

## Annexe V

### Corpus utilisés

---

#### AV.1 Corpus initial de l'expérience de recueil de traces musculaires oro-faciales

- T'es nul, tu n'y arriveras pas.
- Ça c'est bien,
- Ça c'est pas bien.
- Je suis dans ta tête, je ne partirai pas.
- Tu n'as rien à manger, tu ferais mieux de retourner à la ville.
- Va chercher de l'eau.
- Prends ton manteau, on s'en va.
- T'y vois rien, met tes lunettes.
- Elle est gentille la dame là-bas
- Si tu lèves le bras, je te laisserai tranquille.
- Ne lui dis pas que nous sommes là.
- Fais un effort ou je crie.
- C'est vraiment moche ici.
- T'as vu les chaussures que t'as mises ?
- Les haricots verts c'est bon, mais les navets c'est vraiment pas terrible.
- Marche tranquillement vers le kiosque du parc.
- Fais semblant de ne pas remarquer le gros chien sur ta droite.
- Il fait vraiment sombre dans cette pièce.
- J'ai besoin d'un verre d'eau bien fraîche.
- Aujourd'hui le soleil brille, on serait mieux dehors.

## AV.2 Stimuli utilisés pour l'expérience de génération de pensée verbale

Ci-dessous les trois listes de trente mots utilisés pour l'expérience de génération de pensée verbale de définition de mots. A chaque mot est associée une illustration du mot. Deux listes sur les trois étaient aléatoirement affectées à chaque condition (génération et écoute) pour chaque sujet. Les transcriptions phonétiques se situent à droite de chaque mot.

Liste A		Liste B		Liste C	
LIGHT	[laɪt]	MONEY	['mʌni]	DESK	[desk]
PILLOW	['pɪləʊ]	MIRROR	['mɪrə(r)]	GLASS	[glɑ:s]
DOOR	[dɔ:(r)]	MOVIE	['mu:vi]	CHAIR	[tʃeə(r)]
CAR	[kɑ:(r)]	BROOM	[bru:m]	EGG	[eg]
PLATE	[pleɪt]	CUP	[kʌp]	DRESS	[dres]
BLANKET	['blæŋkɪt]	KEY	[ki:]	SOCK	[sɒk]
BOWL	[bəʊl]	CARPET	['kɑ:pɪt]	SCISSORS	['sɪzəz]
BUTTER	['bʌtə(r)]	TABLE	['teɪbl]	JACKET	('dʒækɪt]
SONG	[sɒŋ]	SOAP	[seʊp]	PANTS	[pænts]
UMBRELLA	[ʌm'brelə]	HELMET	['helmɪt]	COFFEE	['kɒfi]
DINNER	['dɪnə(r)]	PAPER	['peɪpə(r)]	CAKE	[keɪk]
OVEN	['ʌvn]	WOOD	[wʊd]	RULER	['ru:lə(r)]
BRUSH	[brʌʃ]	GLOVE	[glʌv]	MEDICINE	['medsn]
WALLET	['wɒlɪt]	NEWSPAPER	['nju:speɪpə(r)]	TOY	[tɔɪ]
BREAD	[bred]	CAMERA	['kæməre]	SPOON	[spu:n]
FLOWER	['flaʊə(r)]	BED	[,bi:'ed]	PENCIL	['pensl]
RING	[rɪŋ]	CLOCK	[klɒk]	MAP	[mæp]
TELEPHONE	['telɪfəʊn]	COUCH	[kaʊtʃ]	BOOK	[bʊk]
BOAT	[bəʊt]	BREAKFAST	['brekfəst]	HAT	[hæt]
TENT	[tent]	SHIRT	[ʃɜ:t]	PAN	[pæn]
BOX	[bɒks]	PLANE	[pleɪn]	LAUNDRY	['lɔ:ndri]
SHOWER	['ʃaʊə(r)]	NEEDLE	['ni:dl]	CROWN	[kraʊn]
NECKLACE	['nek.ləs]	BRACELET	['breɪslɪt]	KNIFE	[naɪf]
LOCK	[lɒk]	CANDY	['kændɪ]	RADIO	['reɪdɪəʊ]
MILK	[mɪlk]	CLOSET	['klɒzɪt]	LUNCH	[lʌntʃ]
TICKET	['tɪkɪt]	WATER	['wɔ:tə(r)]	REFRIGERATOR	[rɪ'frɪdʒəreɪtə(r)]
SWEAT	[swet]	TRUCK	(trʌk]	FAN	[fæn]
GAS	[gæs]	JUICE	[dʒu:s]	BAG	[bæg]
SUIT	[su:t]	HANDKERCHIEF	['hæŋkətʃɪf]	ENVELOPE	['envələʊp]
CARD	[kɑ:d]	CAPE	[keɪp]	SHOE	[ʃu:]