

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

Lucile Rapin

Thèse de doctorat en sciences cognitives

Sous la direction du Dr Løevenbruck & du Pr Perrier

24 janvier 2011



gipsa-lab



**GRENOBLE
UNIVERSITÉS**



Les hallucinations auditives verbales (HAVs)

Def : « 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. » David, 2004

Modalité hallucinatoire la plus fréquente dans la schizophrénie
Très dérangeantes et invalidantes

Caractérisées par :

- localisation de la voix (intérieur vs. extérieur)
- attribution de la voix (patient vs. autrui : famille, voisin)
- complexité linguistique (mots vs. phrases)
- variabilité des pronoms : tu, il, infinitif
- forte impression de réalité
- contenu généralement désagréable
- stratégies de réduction (musique forte, instauration dialogue)



Modèles explicatifs des HAVs

2 catégories de modèles

Origine perceptive : représentations auditives trop vives

Les voix entendues seraient dues à une imagerie mentale trop vive.

Mintz & Alpert, 1972 ; Böcker *et al.*, 2000

Origine productive : dysfonctionnement de la parole intérieure

Les voix entendues seraient des voix auto générées mais attribuées à un agent externe.

Frith, 2000; Jeannerod, 2003 ; Seal *et al.*, 2004 ; Jones & Fernyhough, 2007; Franck *et al.*, 2000

Biais d'externalisation : tendance à attribuer à autrui ses propres actions

Les hallucinations auditives verbales

Interprétation la plus consensuelle

→ trouble de la parole intérieure (modèle à origine productive)

Parole intérieure (PI)

Def : production de parole silencieuse sans articulation ni phonation

Modèle de continuité : PI = parole orale – exécution motrice

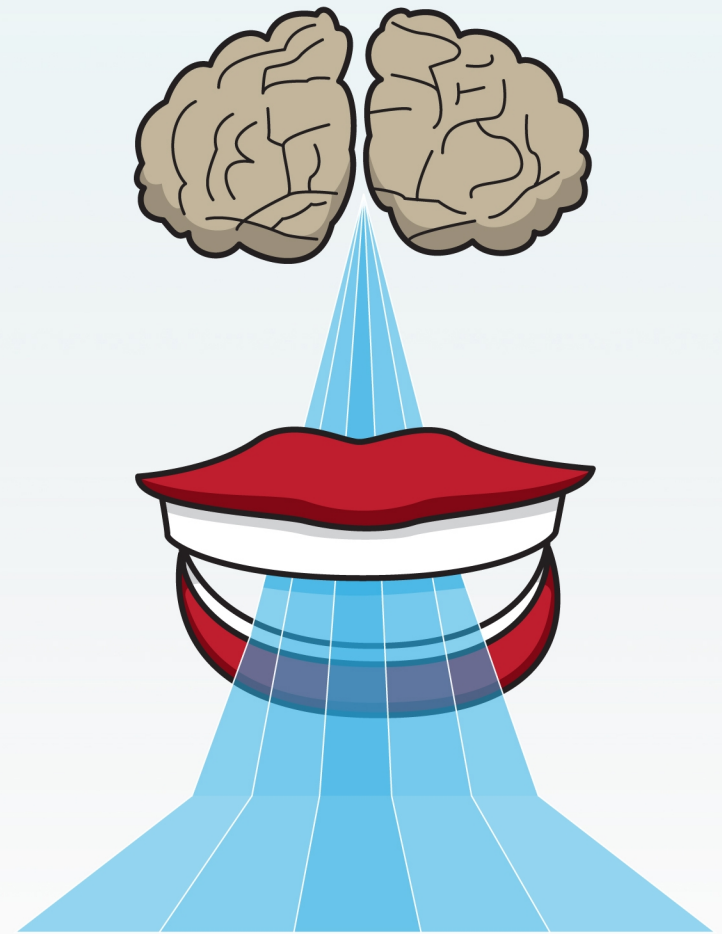
Vygostky, 1987 ; Livesay *et al.*, 1996 ; Palmer *et al.*, 2001

Quelques questions

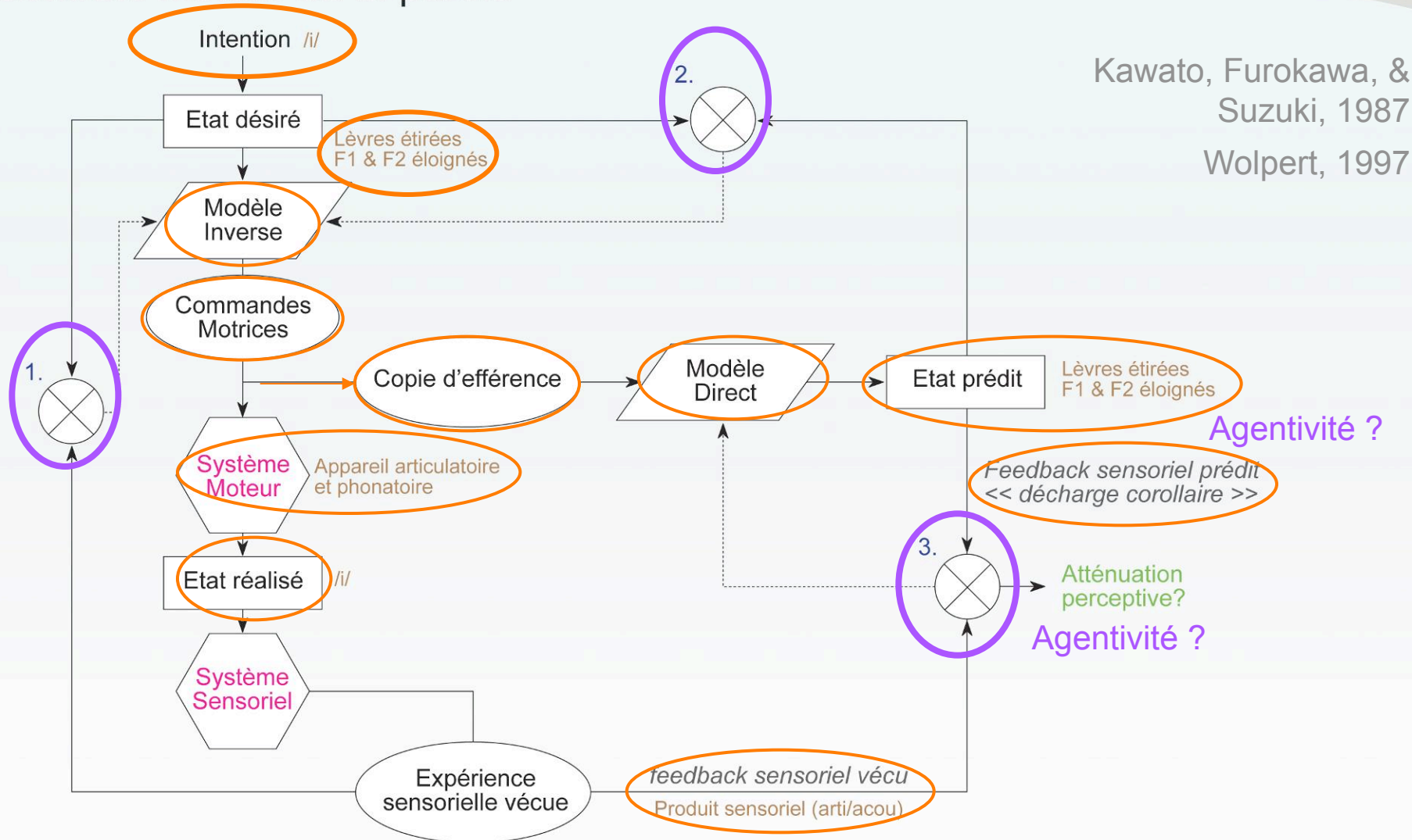
- Existe-t-il effectivement une production de parole intérieure pendant les HAVs ?
- Puisque cette parole est non externalisée, comment la mettre en évidence ?
- Comment intégrer les facteurs extérieurs influant sur le déclenchement des HAVs ?

Plan

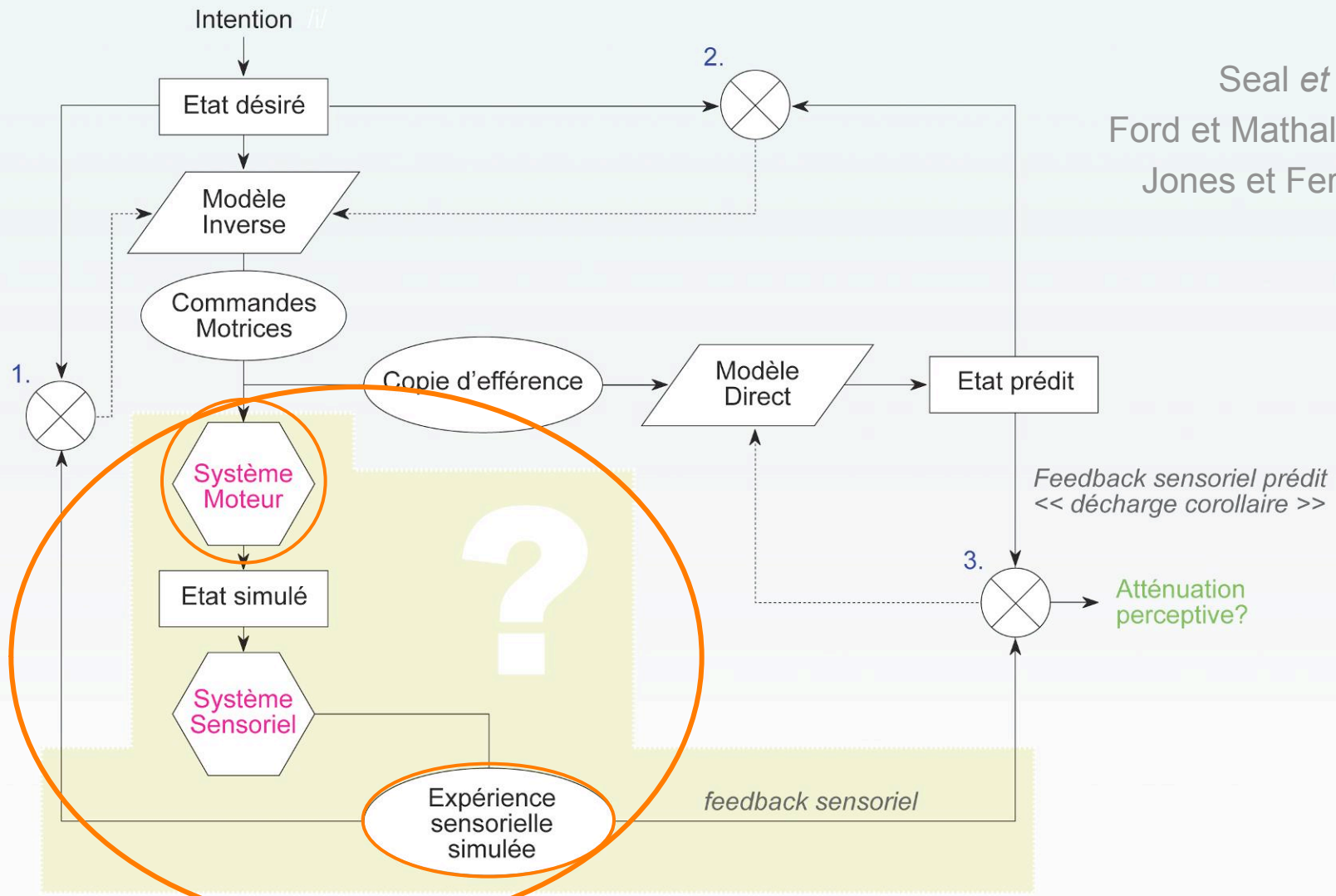
1. Modèle de production de parole (voix haute et intérieure)
2. Récupération de traces physiologiques oro-faciales des HAVs
3. Etude des mécanismes cérébraux liés à la génération de parole intérieure
4. Discussion : retour sur les modèles et perspectives



Contrôle moteur de la parole

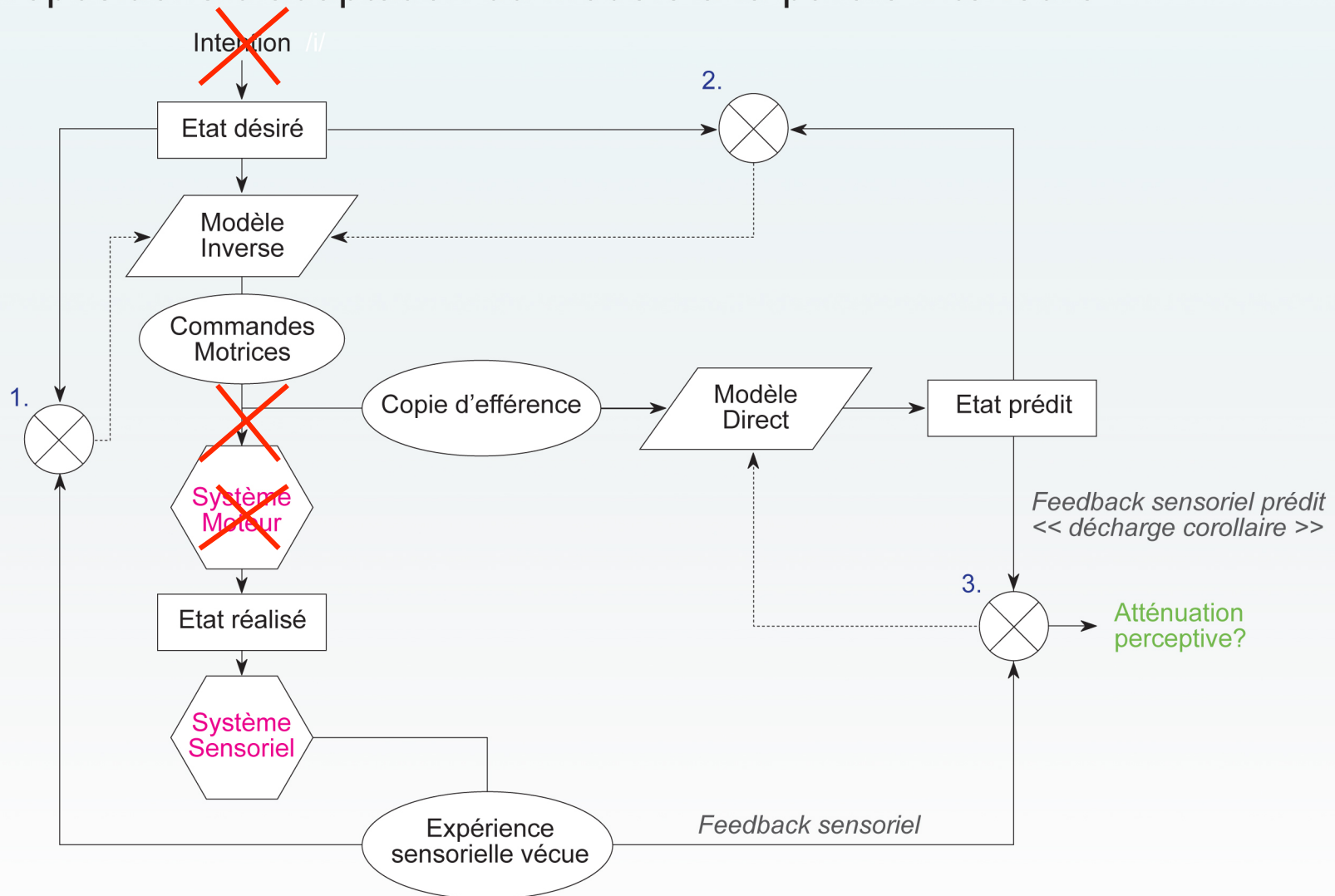


Contrôle moteur simulé de la parole intérieure

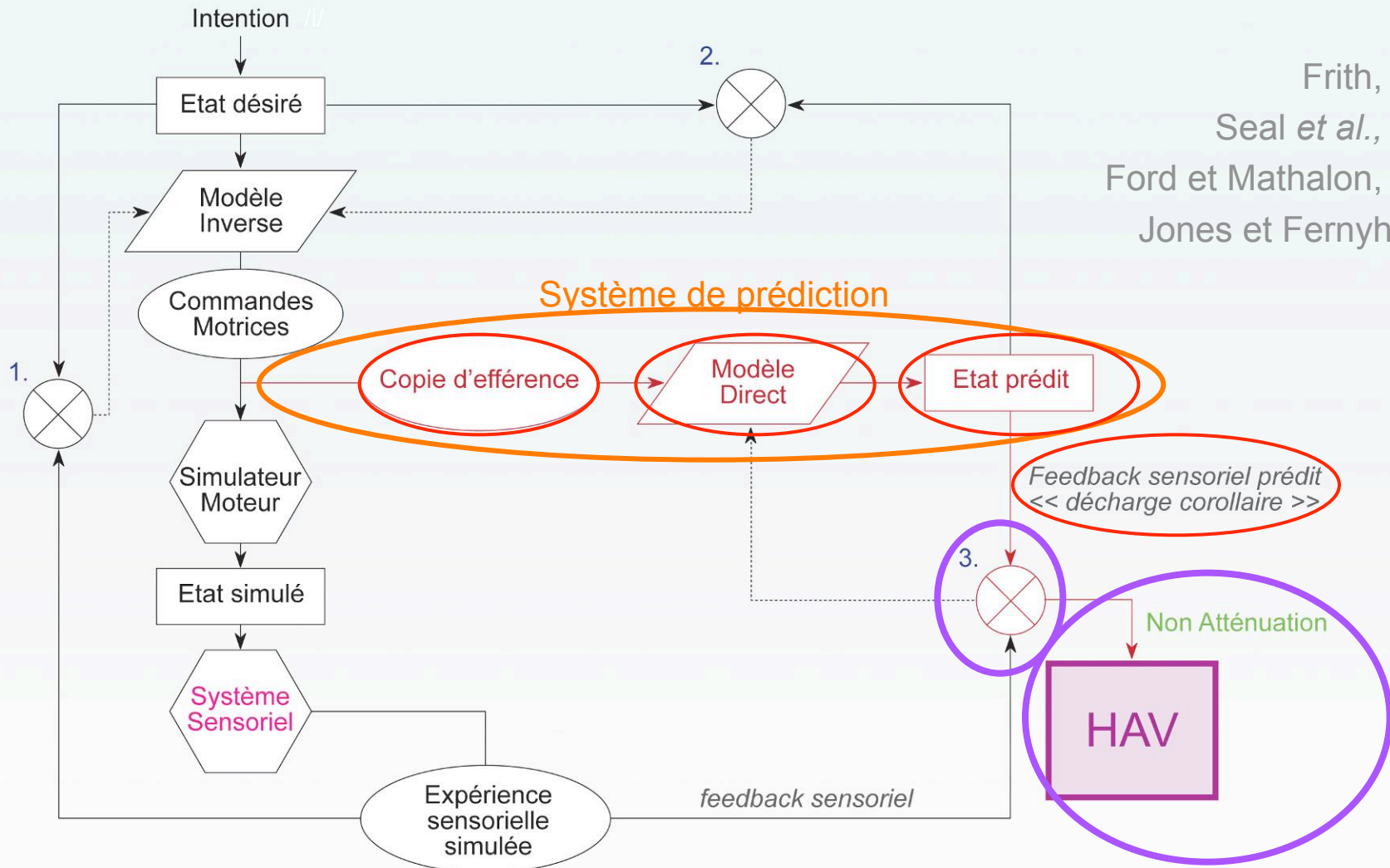


Seal *et al.*, 2004;
 Ford et Mathalon, 2004;
 Jones et Fernyhough,
 2007

Propositions d'adaptation du modèle à la parole intérieure



Défaillance du modèle associée aux HAVs: modèles de la littérature



Frith, 1998;
Seal *et al.*, 2004;
Ford et Mathalon, 2005;
Jones et Fernyhough,
2007

Synthèse

Différentes prédictions des modèles

Origine perceptive : hyper-activation temporelle latente sans émission de commandes motrices oro-faciales.

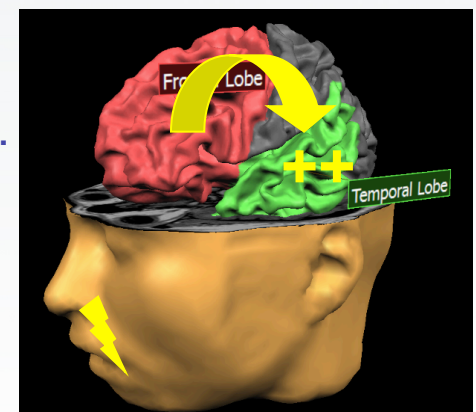
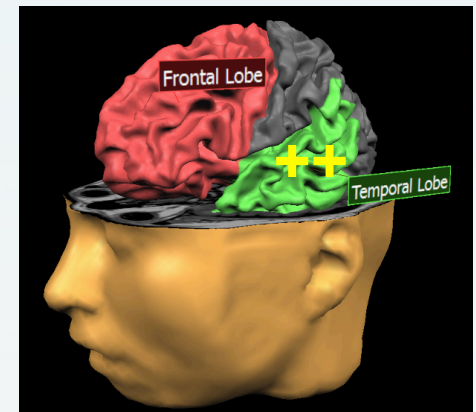
Test 1 : Examiner l'émission de commandes motrices éventuelles.

Test 2 : Vérifier s'il y a une hyper-activation temporelle latente.

Origine productive : activation frontale atypique ou déconnexion fronto-temporelle entraînant une hyper-activation temporelle avec émission de commandes motrices oro-faciales.

Test 1 : Vérifier s'il y a bien des commandes motrices émises lors des HAVs.

Test 2 : Examiner les réseaux cérébraux associés à la production de parole intérieure.



Axes de recherche

Traces Physiologiques

Récupération d'activité musculaire oro-faciale lors des HAVs, grâce à l'électromyographie de surface (sEMG).



Bases cérébrales

Etude des processus impliqués dans la génération de pensée verbale grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).



Les HAVs chez l'ensemble des patients étudiés

- Questionnaires utilisés : Psyrats (Haddock, 1999) ; questionnaires créés
- 19 patients hallucinés étudiés (âge : 34,7 ; écart-type=10,7)

Caractéristiques convergentes : Fréquence ; Durée ; Nombre ; Destinataire ; Audibilité ; Contenu ; Impact émotionnel

Caractéristiques divergentes : Localisation ; Personnification ; Contexte environnemental ; Stratégies de réduction

➡ **Grande hétérogénéité des HAVs**

➡ **Difficulté de compréhension et d'élaboration d'un modèle explicatif des HAVs**

Axes de recherche

Traces Physiologiques

Récupération d'activité musculaire oro-faciale lors des HAVs, grâce à l'électromyographie de surface (sEMG).

DPC Gipsa-lab, Grenoble, sous la supervision d'Hélène Lœvenbruck et de Pascal Perrier en collaboration avec Marion Dohen.



Y a-t-il une activité électromyographique de surface oro-faciale lors de la production de parole intérieure ?

Etudes antérieures

Suggestion d'une activité musculaire oro-faciale (lèvres) lors de la parole intérieure

Jacobson 1931 (très qualitatif, sujets exclus) ;

McGuigan & Dollins, 1989 (lecture de lettres) ;

Livesay *et al.*, 1996 (possible hyper-articulation)

Aucun support vidéo ou audio pour confirmer les résultats

Mais beaucoup d'études faites avec des subvocalisations

Jorgensen & Binsted, 2005 ; Jou & Schultz, 2008 ; etc.

Hypothèse d'une différence de moyenne d'activation entre la production de parole intérieure non subvocalisée et une phase de repos reste à vérifier

Y a-t-il une activité électromyographique de surface oro-faciale pendant les HAVs ?

Etudes antérieures

Suggestion d'une activité musculaire oro-faciale (lèvres et menton) lors de l'occurrence d'HAVs.

Gould, 1948 (non distinction HAV vs non HAV, murmure enregistré) ;

McGuigan, 1966 (un sujet) ;

Inouye & Shimuzu, 1970 (subvocalisations non précisées) ;

Green & Preston, 1981 (subvocalisations)

Mais résultats pas toujours répliqués

Junginger & Rauscher, 1987 ; Green & Kinsbourne, 1990



FIG. 1.—Electromyogram of vocal musculature of a patient (C. O.) not experiencing verbal hallucinations.



FIG. 2.—Electromyogram of vocal musculature of a patient (C. N.) experiencing verbal hallucinations.

Différence d'activité dans les électromyogrammes des lèvres (tirée de Gould, 1948)

Hypothèse d'une différence de moyenne d'activation entre une phase hallucinatoire et une phase de repos reste à vérifier

Participants

12 Contrôles

- 8 femmes et 4 hommes (11 droitiers et 1 gaucher)
- Moyenne âge = 35 ans
- Ecart-type = 10,4

11 Patients schizophrènes

- 6 femmes et 5 hommes (9 droitiers et 2 gauchers)
- Moyenne âge = 38,8 ans
- Ecart-type = 10,9
- Tous subissaient des HAVs fréquentes non subvocalisées (non articulées même faiblement)

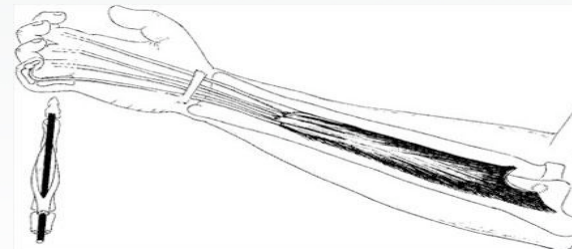
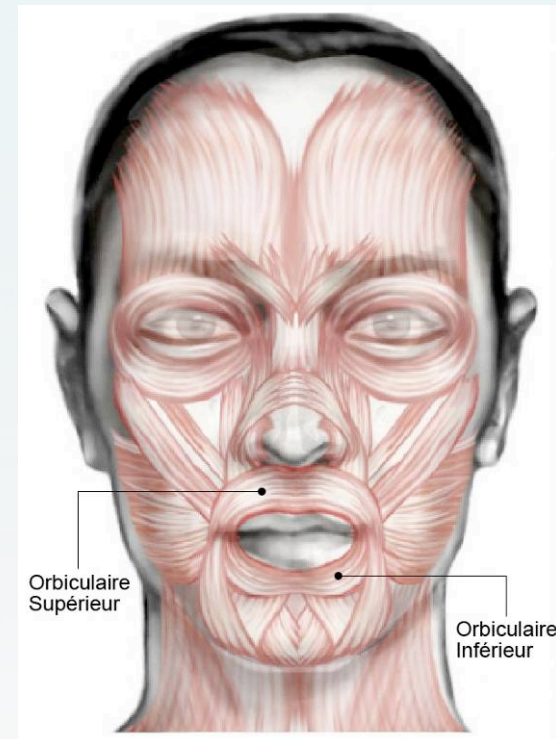
Muscles étudiés

2 muscles de l'articulation

- Orbiculaire supérieur (/o,ɔ,u,y,b,p,m,..)/
- Orbiculaire inférieur (/o,ɔ,u,y,b,p,m,..)/

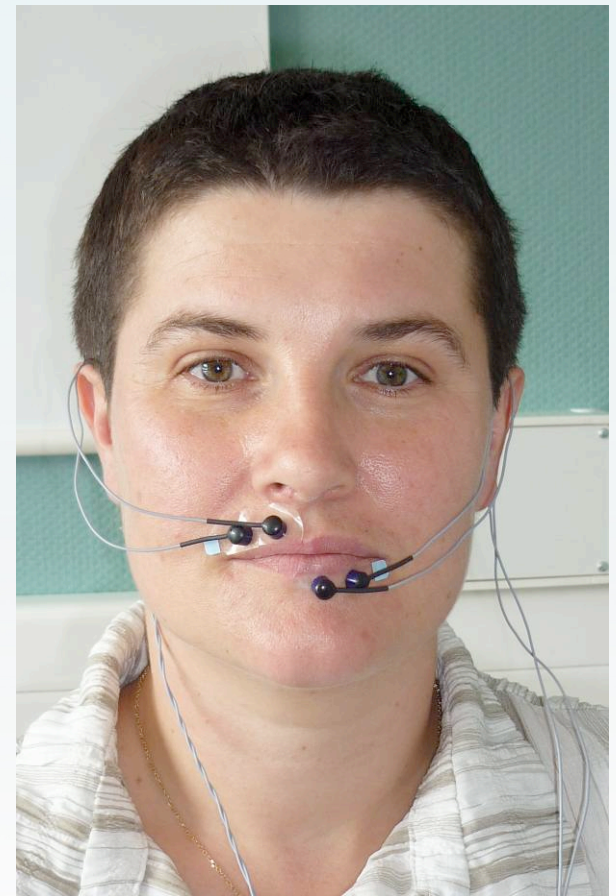
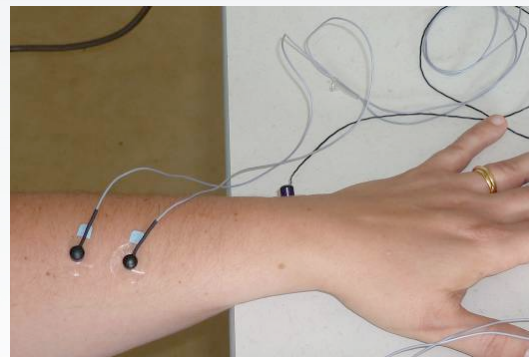
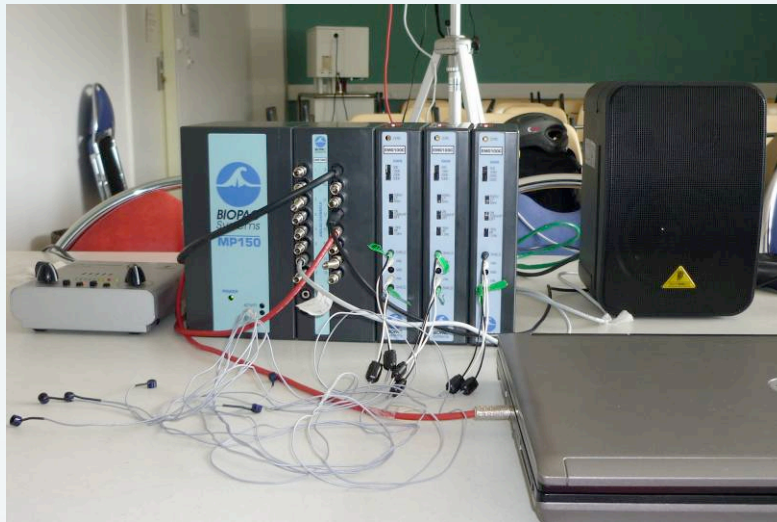
1 muscle de référence

- Fléchisseur du bras (non dominant)



Matériel

- Biopac MP150
- Bip
- Micro
- Amplificateur
- Enceinte
- Caméscope



Rapin, 2007

Protocole

Conditions/ groupes	Sujets Contrôles	Sujets Schizophrènes
Condition 1	Lecture Voix Haute (VH)	Lecture Voix Haute
Condition 2	Lecture Parole Intérieure (PI) (déclenchée par un bip automatisé)	Hallucinations (HAV) (repérées par un bip patient)
Condition 3	Repos	Repos

Corpus de 16 phrases

- **3 VC1V VC2V VC3V**, avec V = /a,i,y/ et C = /b,d,g/,
- **3 mots isolés et 10 phrases** tirées du corpus du CNET

Combescure, 1981

Ex : La pluie ne fait pas le beau temps.

Rapin *et al.*, ISSP 2008 ; Rapin *et al.*, JPC 2009

Données audio et vidéos

- Enregistrements audio (microphone) et vidéo (caméscope) confirment que les patients ne subvocalisaient pas pendant la phase hallucinatoire
- Idem pour les sujets contrôles lors de la parole intérieure

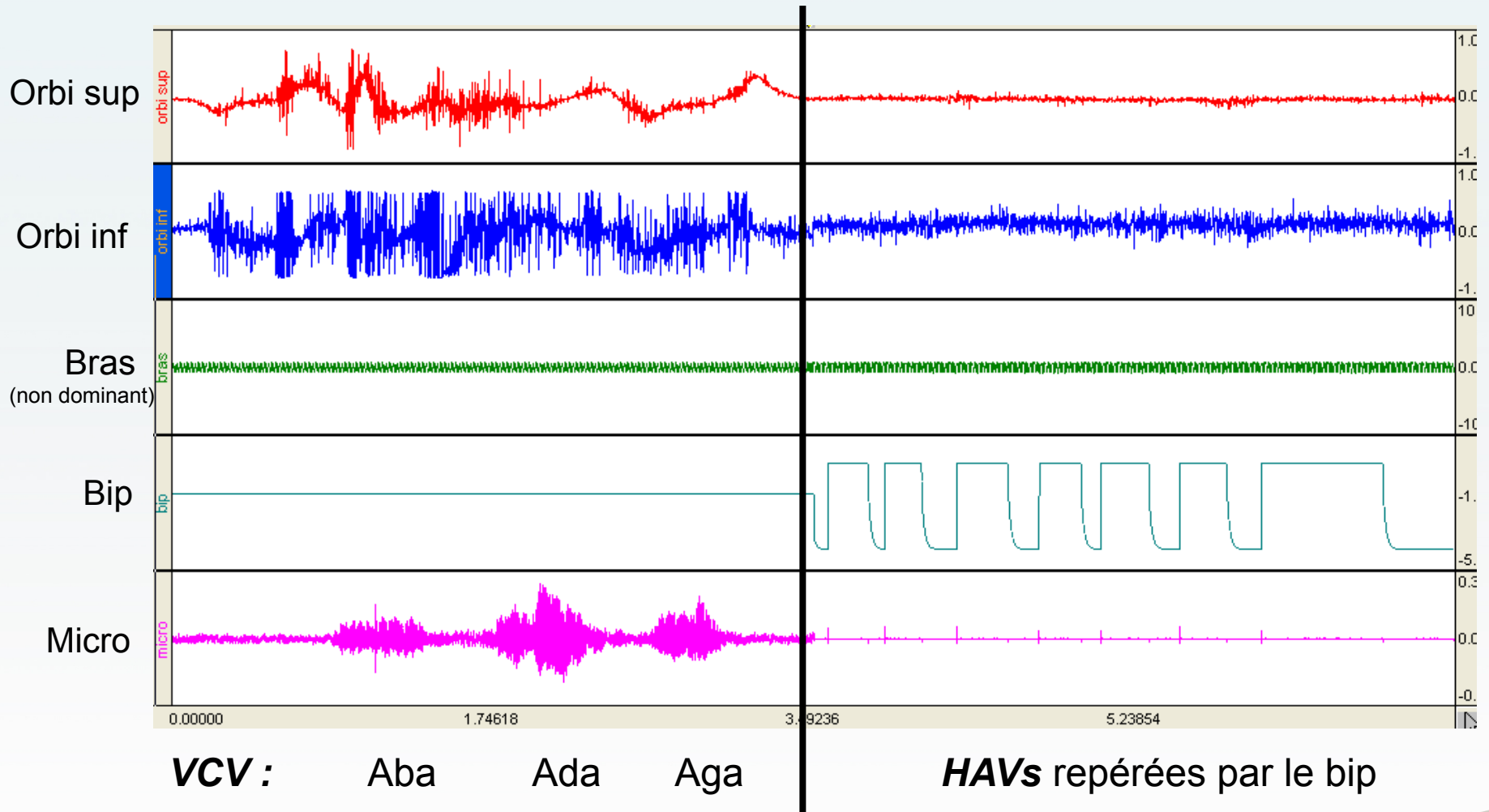
Aucun mouvement facial visible



Aucun son émis



Données électromyographiques brutes



Traitement des données

Pré-traitements : Matlab

Filtre peigne à 50 Hz (élimination bruit alimentation électrique) ;
Filtrage passe bande (10-300Hz) ;

Analyse : Matlab, Excel, SPSS

Découpage en blocs de 2 secondes maximum

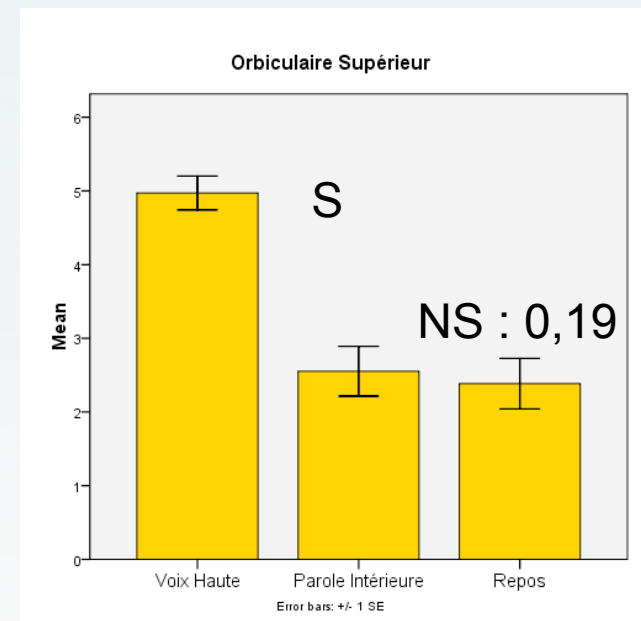
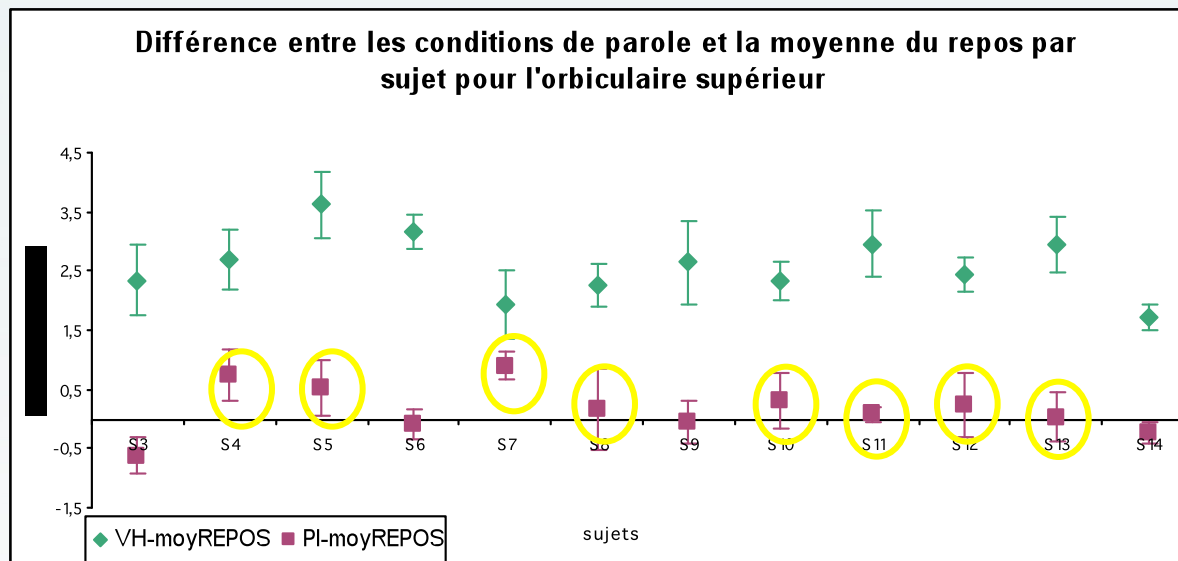
	VH	PI	HAV	Repos Contrôles	Repos Patients
Début bloc	Début acoustique	Bip automatisé	-0,5s avant bip patient	Découpage Repos de 2s	Découpage entre les HAVs de 2s
Fin bloc	+2s (ou fin acoustique)	Idem VH	+1,5s ou durée HAV		

Par sujet / muscle / condition :

Mesure de la moyenne du maximum de l'activité (absolue, valeurs transformées en log) sur une fenêtre glissante de 200ms dans chaque bloc

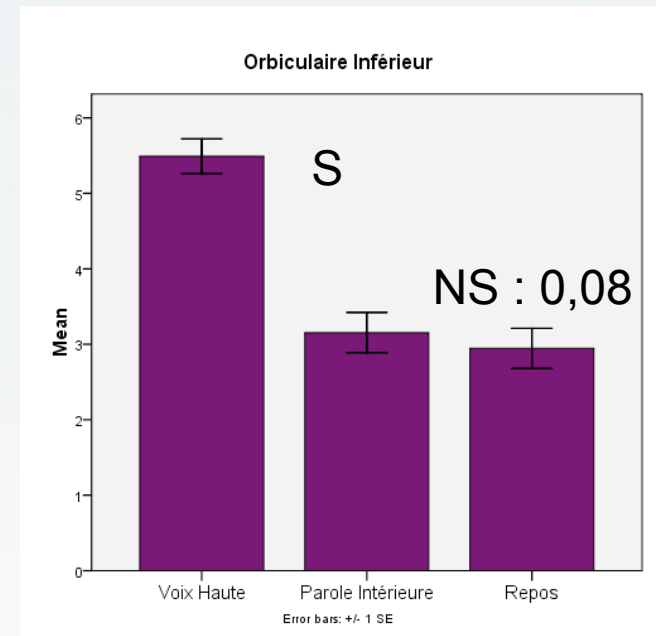
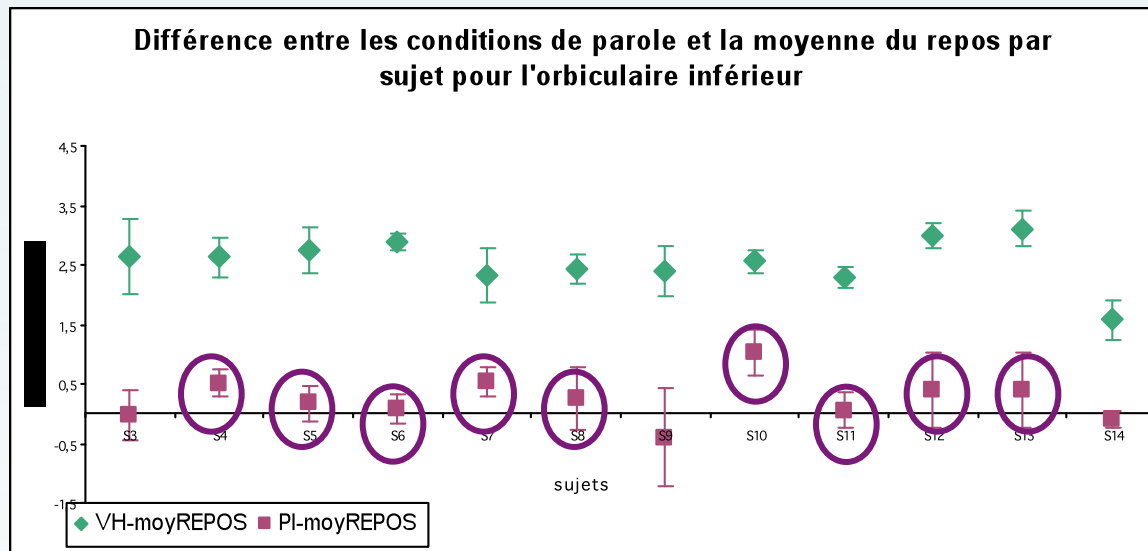
Résultats pour les 12 sujets contrôles

Orbiculaire Supérieur



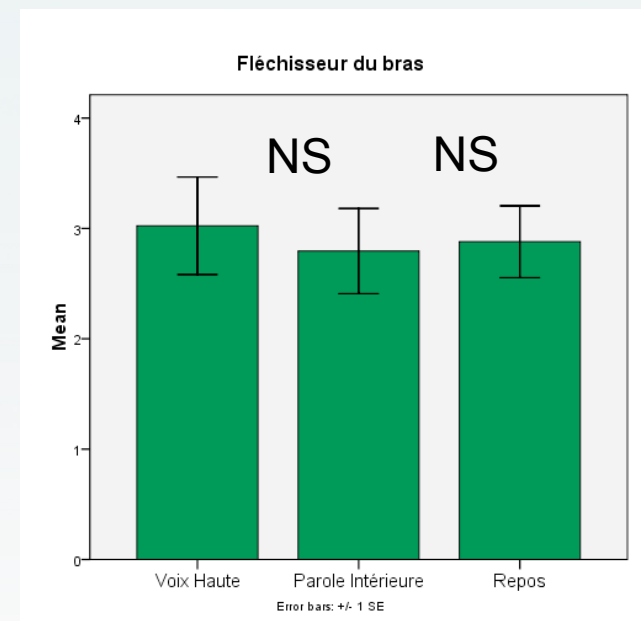
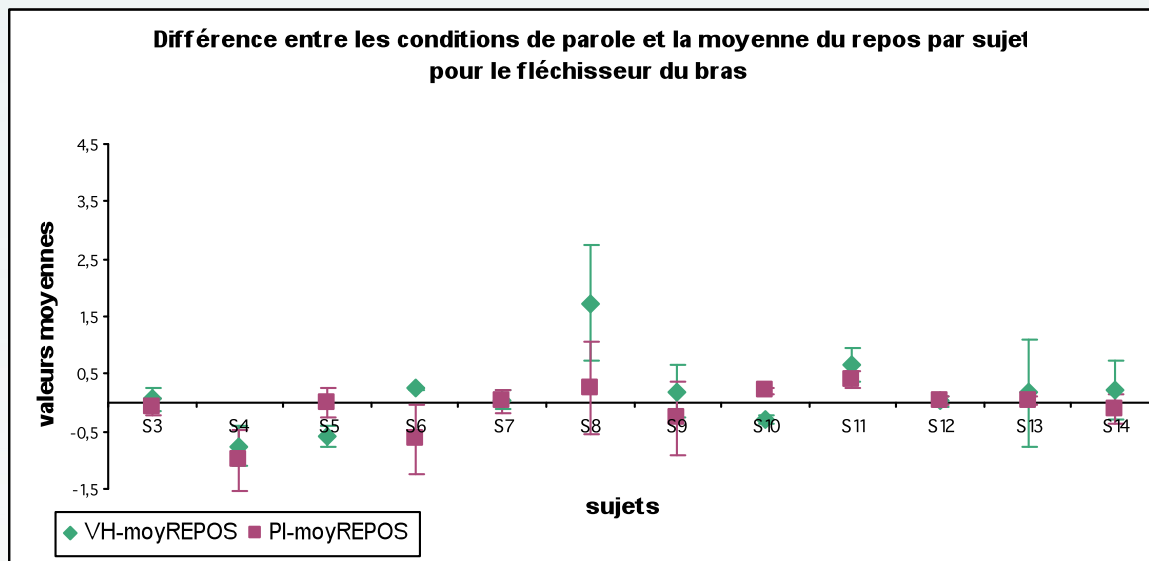
Résultats pour les 12 sujets contrôles

Orbiculaire Inférieure



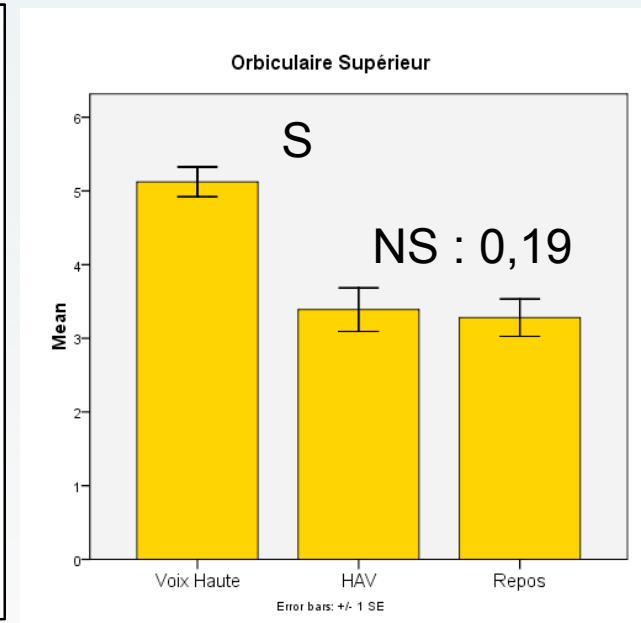
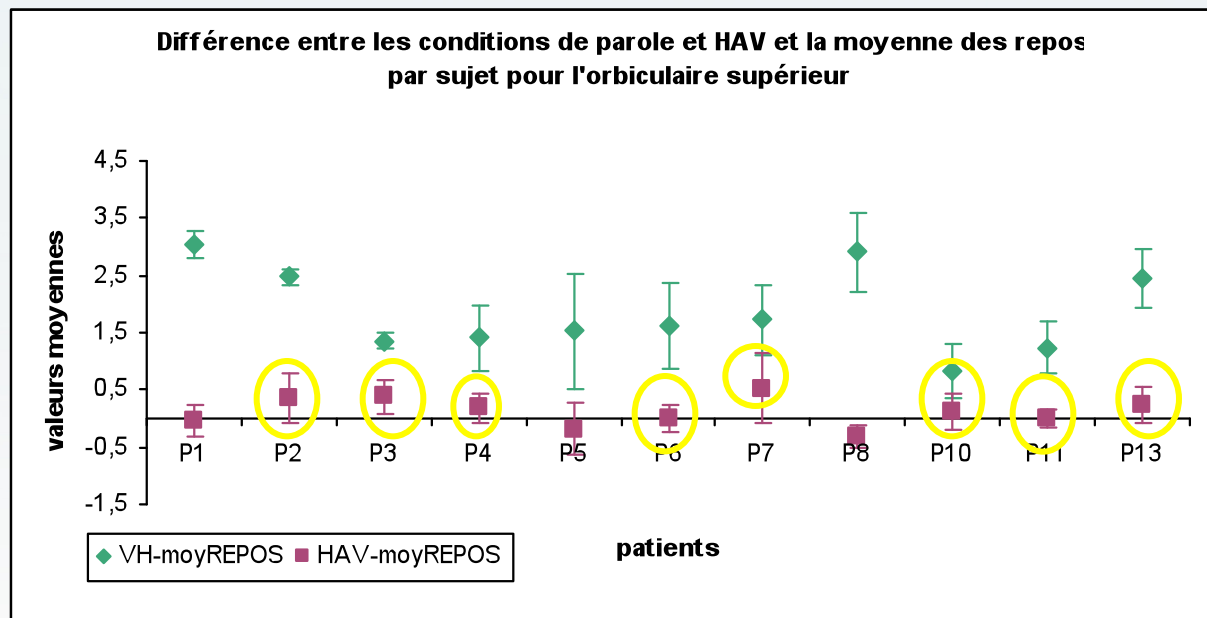
Résultats pour les 12 sujets contrôles

Fléchisseur du bras



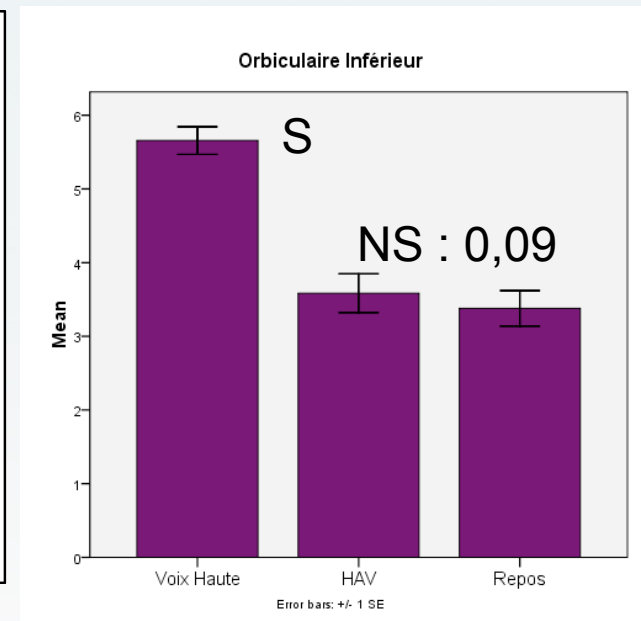
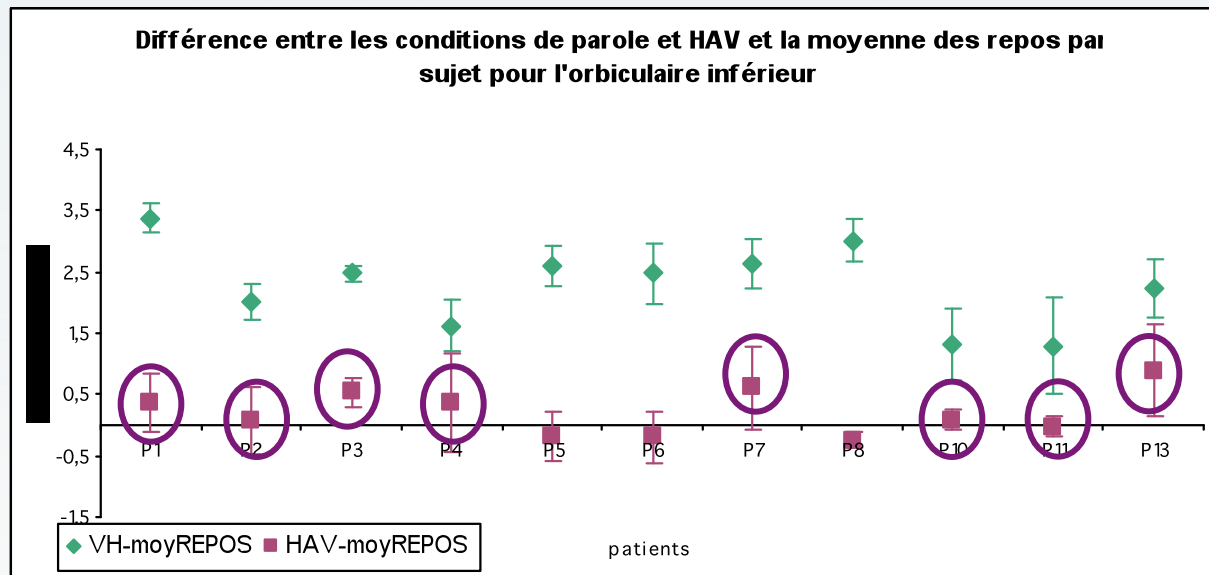
Résultats pour les 11 patients schizophrènes

Orbiculaire Supérieur



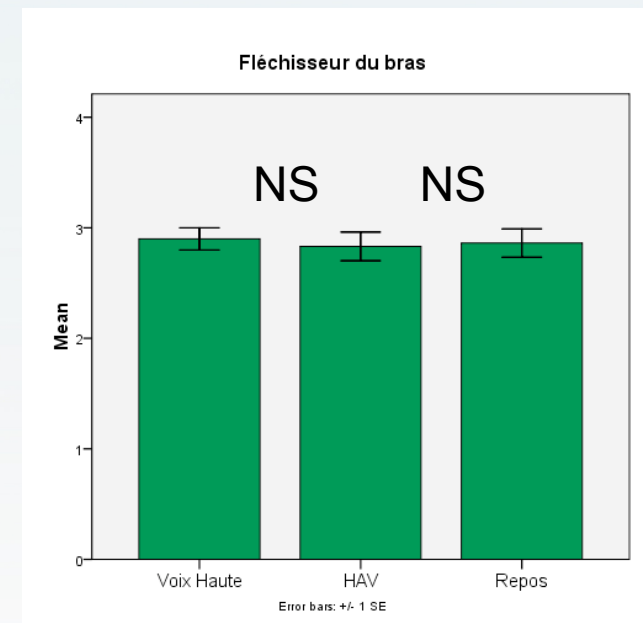
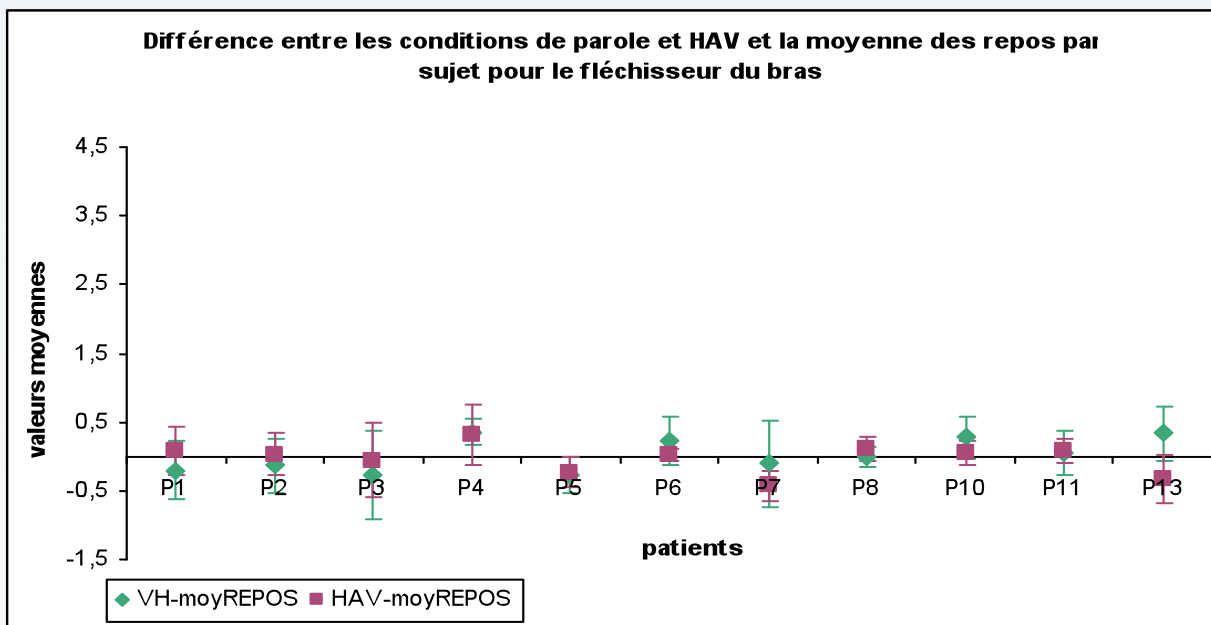
Résultats pour les 11 patients schizophrènes

Orbiculaire Inférieur



Résultats pour les 11 patients schizophrènes

Fléchisseur du bras



Discussion

- Importante variabilité inter-sujets dans les résultats
- **Différence non significative entre la parole intérieure et la phase de repos MAIS** 8/12 sujets contrôles ont des valeurs moyennes plus grandes en PI qu'en repos pour les deux muscles orbiculaires



Emission probable de commandes motrices en parole intérieure

- **Différence non significative entre la phase hallucinatoire et la phase de repos MAIS** 8/11 patients ont des valeurs moyennes plus grandes en hav qu'en repos pour les deux muscles orbiculaires



Existence probable d'un lien entre les HAVs et la parole intérieure



HAVs : trouble de la parole intérieure : dysfonctionnement dans le système de prédiction (modèles productifs)



1^{ère} étude à examiner une activité sEMG en l'absence de mouvement articulatoire visible en parole intérieure et en HAVs

Discussion

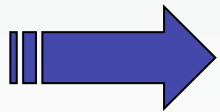
- Possibles corrélations entre les caractéristiques des voix (intensité notamment) et activité sEMG

➡ non concluantes

- Possible lien avec le traitement médicamenteux et activité sEMG

➡ à approfondir

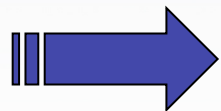
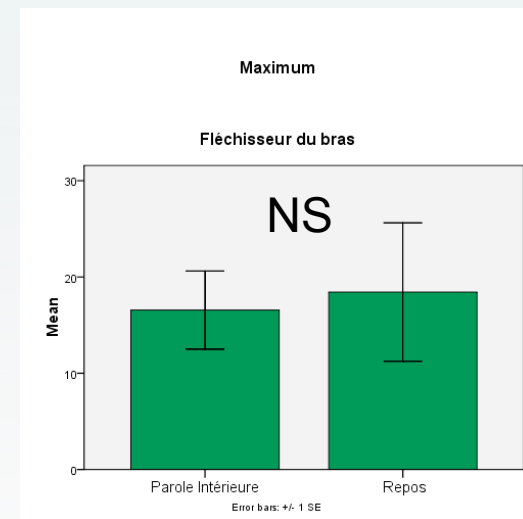
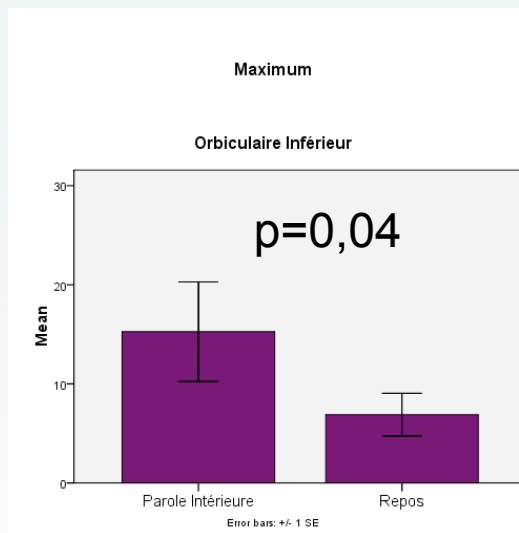
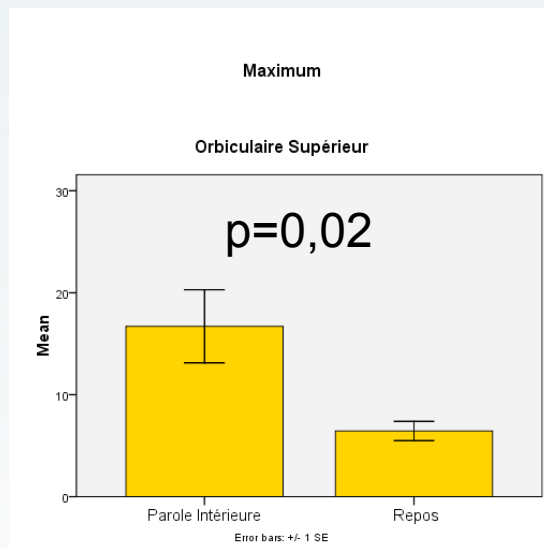
- Problème de la tâche de repos : pensée verbale (ou HAVs) pendant cette condition



Recrutement de nouveaux participants pour affiner et valider les résultats et pour approfondir les corrélations avec la phénoménologie des HAVs

Amélioration de la tâche de repos pour diminuer la présence de pensées verbales : Apport de la relaxation musculaire

- 6 participants (5 femmes, 1 homme ; âge=30,5 ans ; et=5,9)
- Tâche de relaxation musculaire guidée pendant 2 fois 3 minutes



Différence significative entre la parole intérieure et le repos pour les deux muscles orbiculaires.

Axes de recherche

Bases cérébrales

Etude des processus impliqués dans la génération de pensée verbale grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

CNOS, Vancouver, sous la supervision de Todd Woodward.



Qu'est-ce qui diffère chez les patients hallucinés lors de la production de parole intérieure ?

Etudes antérieures (production guidée)

Mise en évidence d'une activité cérébrale frontale réduite

Curtis et al., 1998

Mais pas toujours répliquées

McGuire et al., 1996 ; Shergill et al., 2000

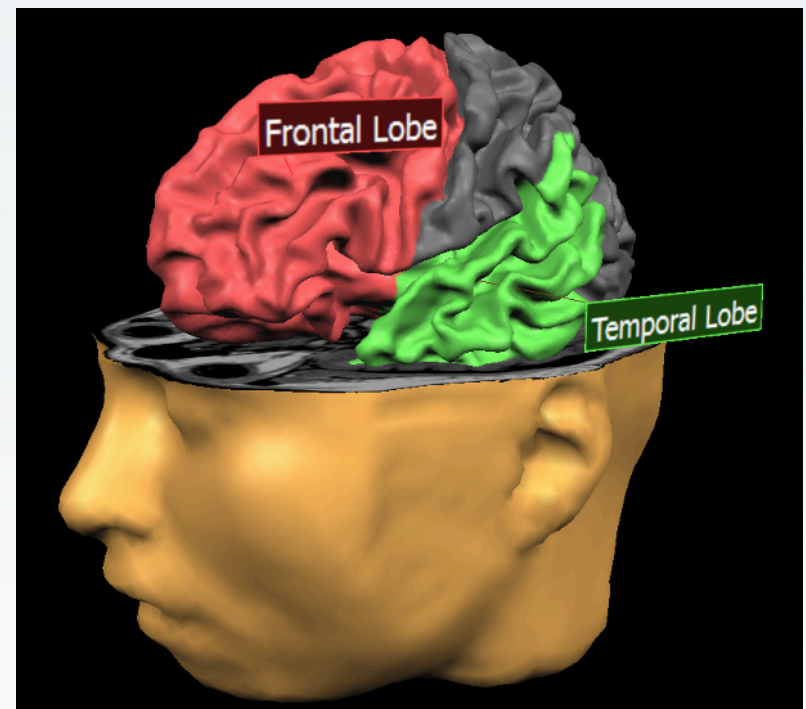
Mise en évidence d'une déconnexion fronto-temporale

Lawrie et al., 2002

Mise en évidence d'une moindre latéralisation hémisphérique

Weiss et al., 2006

Exploration des mécanismes cérébraux associés à la génération de pensée verbale (création de phrases)



Etude Pilote

Rapin, 2009 ; Rapin *et al.*, HBM 2010 ; CNS 2010 ; Schizophrenia Research 2010 ;
Rapin *et al.*, en préparation

- 10 sujets contrôles, 5 patients schizophrènes (4 non hallucinés, 1 halluciné)

➡ Hyper-activation d'un réseau temporal-cingulaire antérieur caractéristique du groupe patients en génération de pensées verbales et en perception auditive

Ce même réseau est-il impliqué chez les patients schizophrènes hallucinés ?

Participants (étude finalisée)

14 sujets contrôles

- 7 femmes et 7 hommes (tous droitiers)
- moyenne âge = 27 ans
- Écart-type = 8,7

14 patients schizophrènes (7 avec HAVs, 7 sans HAVs)

- 6 femmes et 8 hommes (tous droitiers)
- moyenne âge = 30,7 ans
- Écart-type = 9,5
- 7 patients subissaient des HAVs dans la semaine précédant l'étude

Protocole

2 conditions

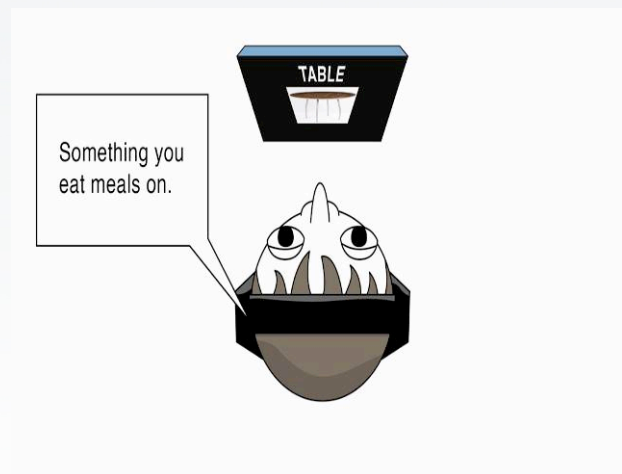
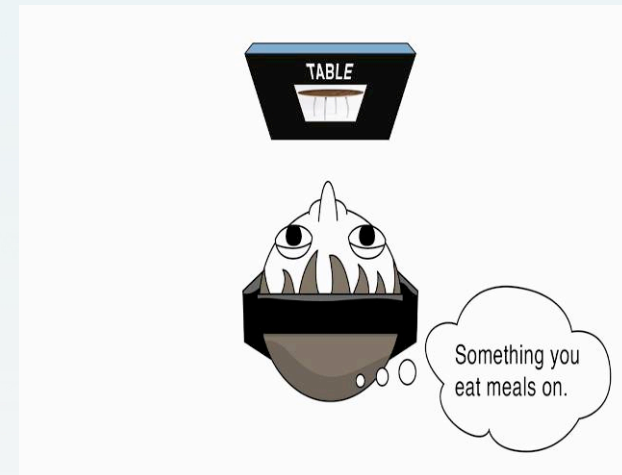
Génération de pensée verbale

Produire mentalement la définition d'un mot présenté à l'écran (accompagné d'une illustration de ce mot).

Perception auditive de parole

Ecouter la définition d'un mot présenté à l'écran (accompagné d'une illustration de ce mot).

30 mots par condition



Traitement des données

Pré-traitements

Utilisation de SPM5 pour la réorientation, le réalignement, la correction et la normalisation spatiale des images

→ permet la comparaison inter-individuelle des données

Analyse statistique

Analyse en composantes principales contrainte (cPCA)

Hunter et Takane, 2002 ; Woodward *et al.*, 2006 ; Metzak *et al.*, 2010

Combine la régression linéaire et l'ACP dans un même cadre

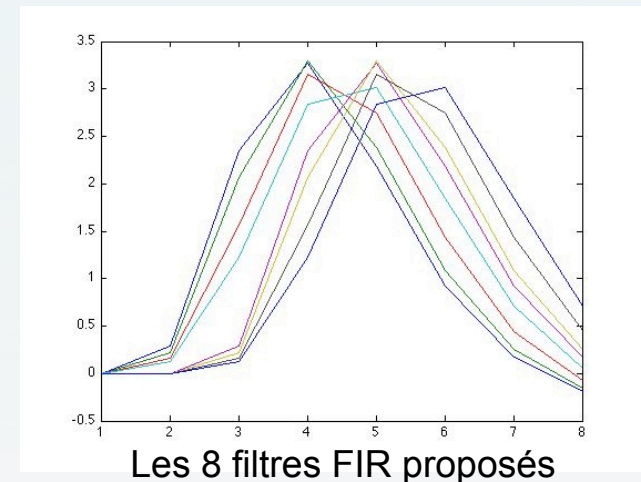
→ Quelles sont les régions cérébrales dont l'activité change en même temps par rapport à la tâche ?

Contraindre la variance analysée avec l'ACP par ce qui est prédit par le modèle (les conditions expérimentales).

Traitement des données (suite)

Analyse statistique cPCA

1. Matrice de Design : \mathbf{G} (variable indépendante)
séquence des conditions expérimentales filtrée par un filtre FIR paramétré selon un temps de présentation des stimuli et un temps d'accomplissement de la tâche
2. Données IRMf : \mathbf{Z} (variable dépendante)
matrice de voxels par scan * sujet (BOLD)
3. Régression multiple : $\mathbf{Z} = \mathbf{G}\mathbf{C} + \mathbf{E}$
→ Isoler les données pertinentes : variance de \mathbf{Z} prévisible par le modèle expérimental \mathbf{G}
4. ACP sur la matrice $\mathbf{G}\mathbf{C}$
→ Extraction de composantes représentant un ou plusieurs réseaux de voxels activés et inter-corrélés fonctionnellement en relation avec les conditions expérimentales

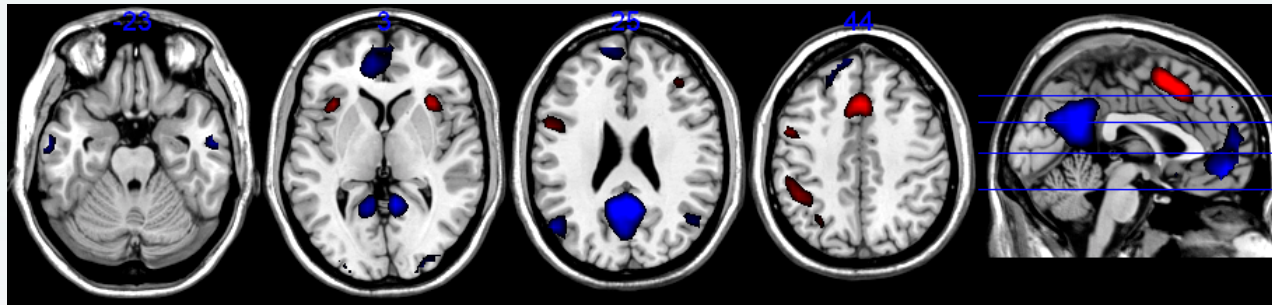


Traitement des données (fin)

BOLD

ACP

Exemple de
composante
extraite =



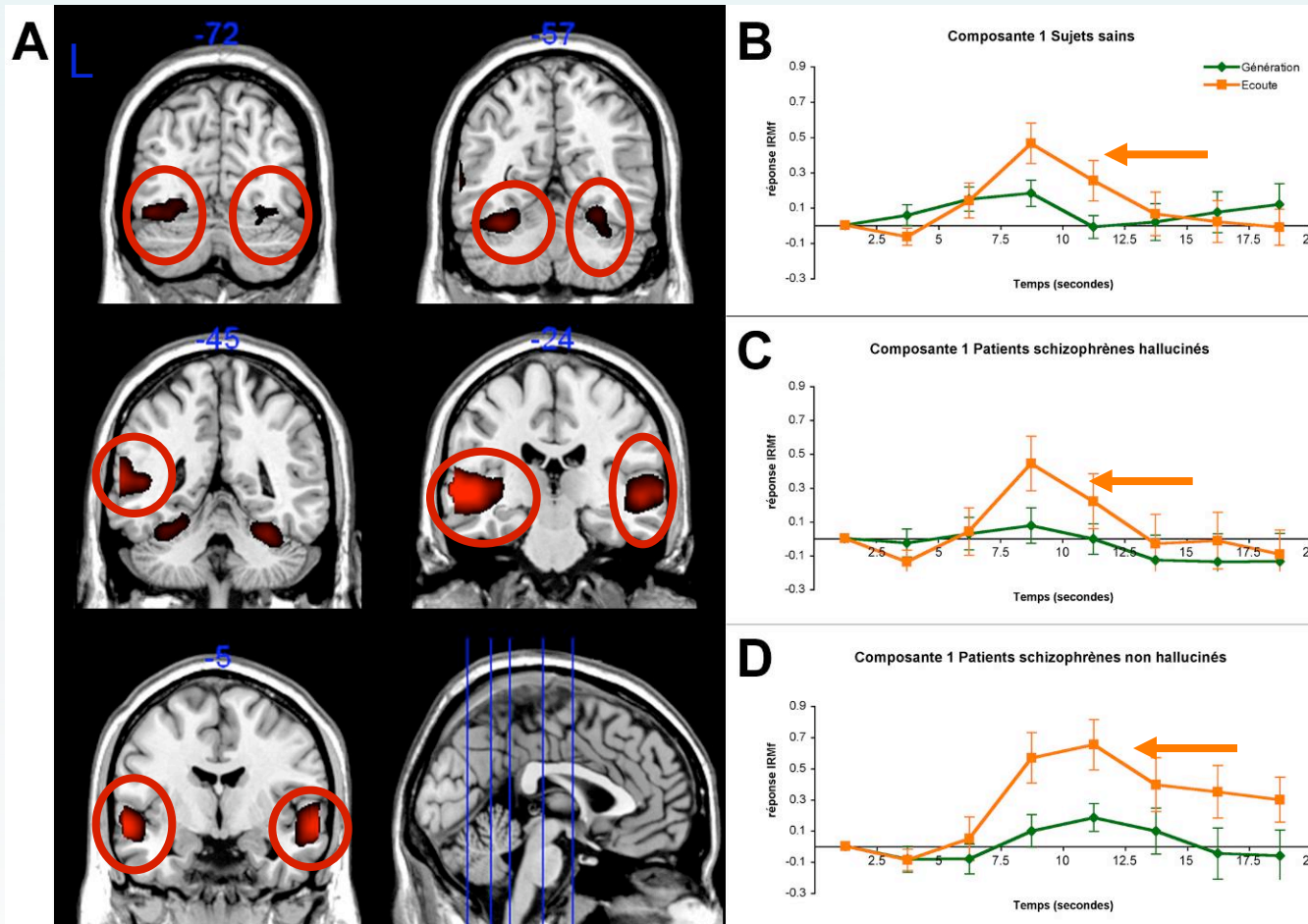
➡ Extraction de 4 composantes

Inférence statistique : poids des prédicteurs

ANOVA mixte : facteurs intra = délai temporel après stimulus (0-20s, pas : 2s)
condition (GPV vs. PA)

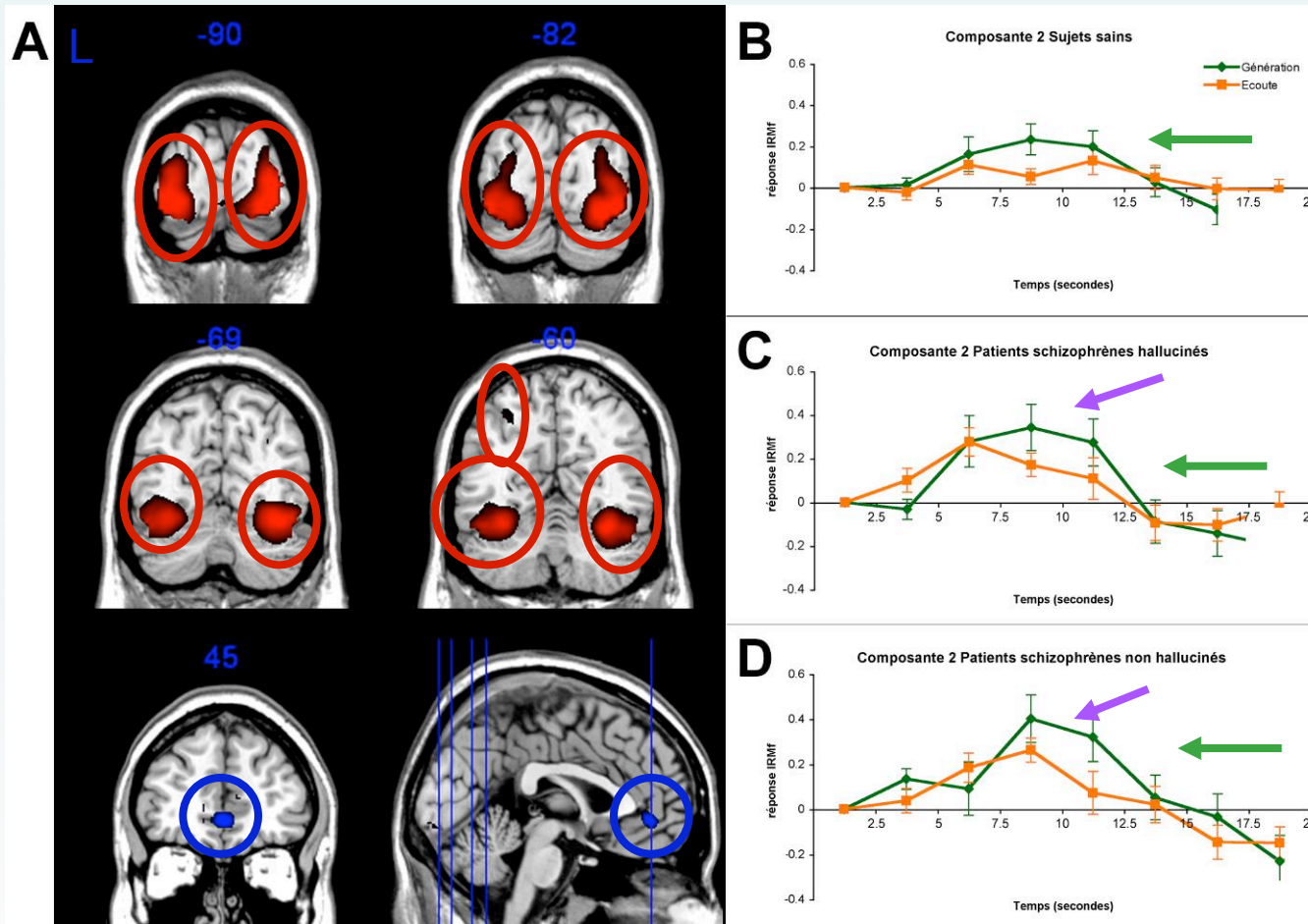
facteur inter = groupe (contrôles vs. HAVs+ vs. HAV-)

Résultats : Composante 1



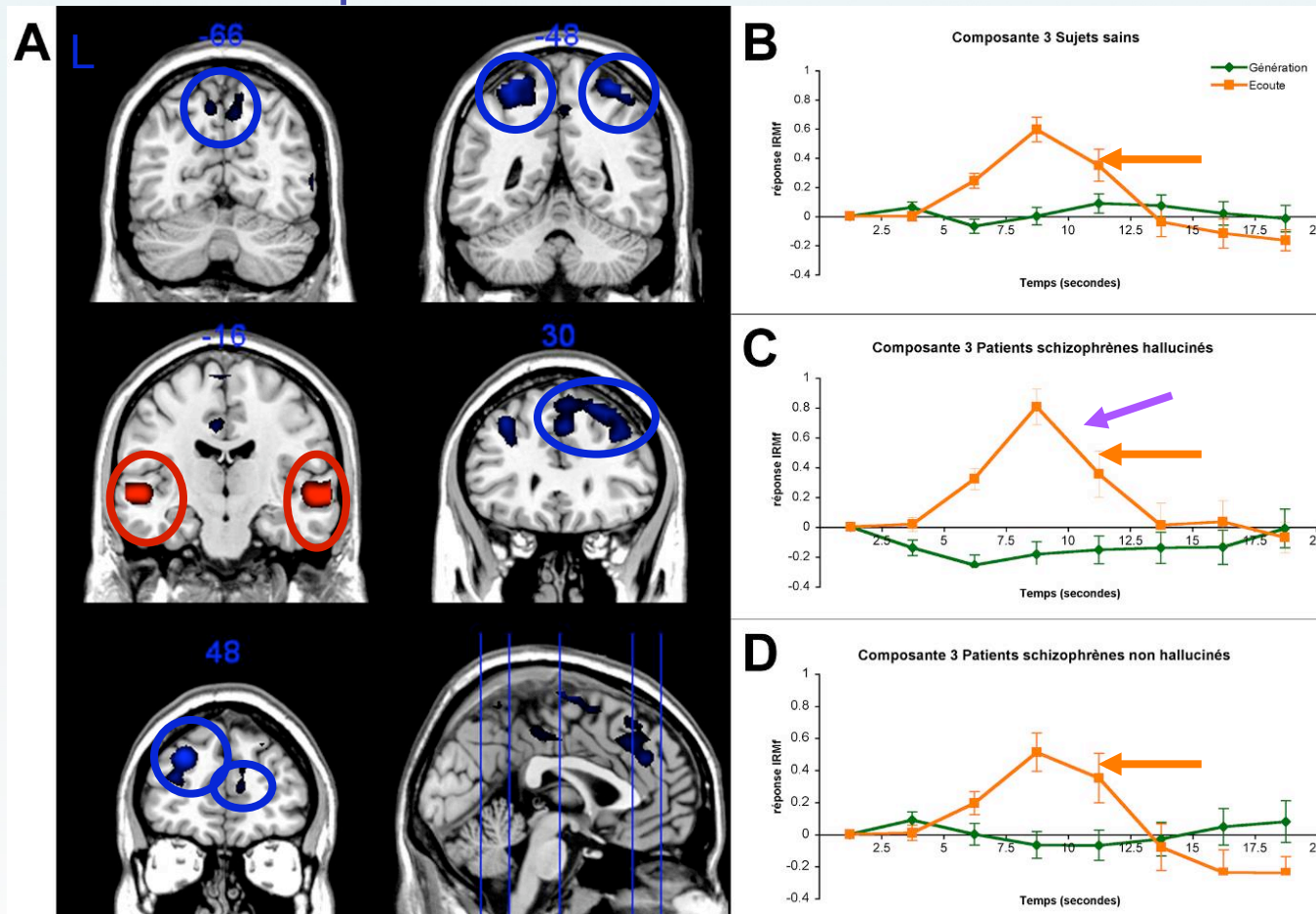
- Régions temporales (réseau de compréhension du langage Démonet *et al.*, 2005)
- Régions occipitales (traitement visuel des stimuli)
- Davantage recrutées en Perception auditive par rapport à la Génération de pensée verbale
- Pas de différence entre les groupes

Résultats : Composante 2



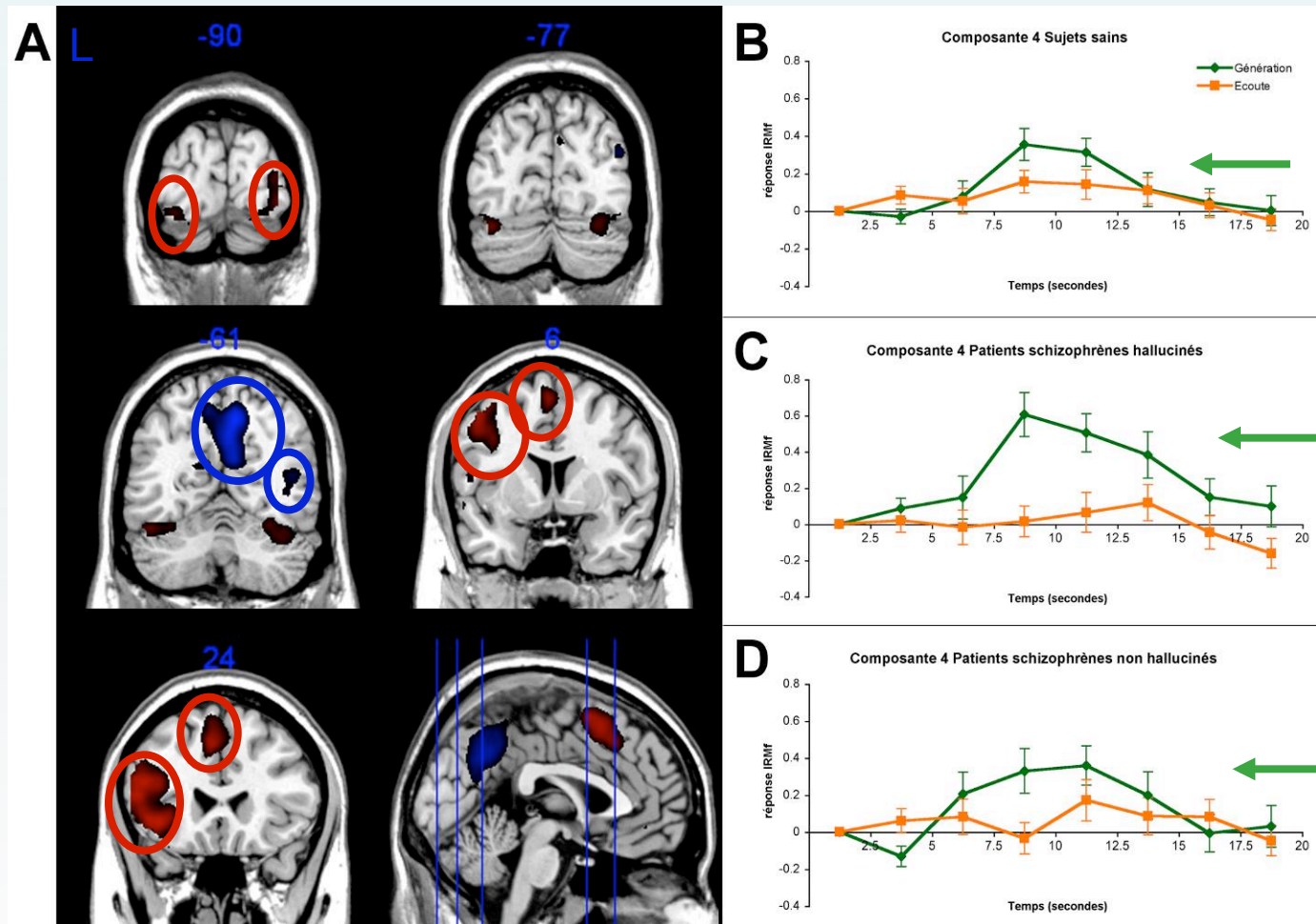
- Régions impliquées dans la présentation visuelle des stimuli et dans l'attention portée au stimulus
- Davantage recrutées en Génération de pensée verbale par rapport à la perception auditive
- Davantage recrutées par les patients schizophrènes (non hallucinés > hallucinés) par rapport aux sujets contrôles

Résultats : Composante 3



- Perception de parole implique activations temporeles et désactivations prémotrices et somato-sensorielles
- Tendance à une hyper-activation chez les patients schizophrènes hallucinés par rapport aux autres groupes

Résultats : Composante 4



- Génération de pensée verbale implique des activations frontales anti corrélées à des activations pariétales : réseau positif à la tâche et réseau par défaut (Fox *et al.*, 2005)
- Pas de différence entre les groupes

Discussion

- Quel que soit le groupe et par rapport à la perception auditive, la génération de pensée verbale implique davantage d'activations visuelles ainsi qu'une activité du réseau positif à la tâche plus intense
- **Etude pilote** : hyper-activation des régions temporale et cingulaire antérieure dorsale chez les patients schizophrènes par rapport aux contrôles
- **Etude finalisée** : Tendance à l'hypo-activation cingulaire antérieure quelle que soit la condition et à l'hyper-activation temporale (cortex auditif secondaire gauche) lors de la perception auditive chez les patients schizophrènes hallucinés par rapport aux contrôles

Discussion

- Différence entre l'étude pilote et l'étude finalisée pourrait s'expliquer par des différences de sujets
- Recrutement de plus de sujets hallucinés pour tenter de faire émerger de manière significative le phénomène d'hyper-activation temporelle latente chez les patients schizophrènes hallucinés

HAVs et trouble du langage intérieur dans la schizophrénie

Origine perceptive : hyper-activation temporelle latente sans émission de commandes motrices oro-faciales.

Test 1 : Examiner l'émission de commandes motrices éventuelles.

➡ Existence probable de commandes motrices en HAVs

Test 2 : Vérifier s'il y a une hyper-activation temporelle latente.

➡ hyper-activation temporelle possible lors de la génération de parole intérieure et lors de la perception auditive

Origine productive : activation frontale atypique ou déconnexion fronto-temporelle entraînant une hyper-activation temporelle avec émission de commandes motrices oro-faciales.

Test 1 : Vérifier s'il y a bien des commandes motrices émises lors des HAVs.

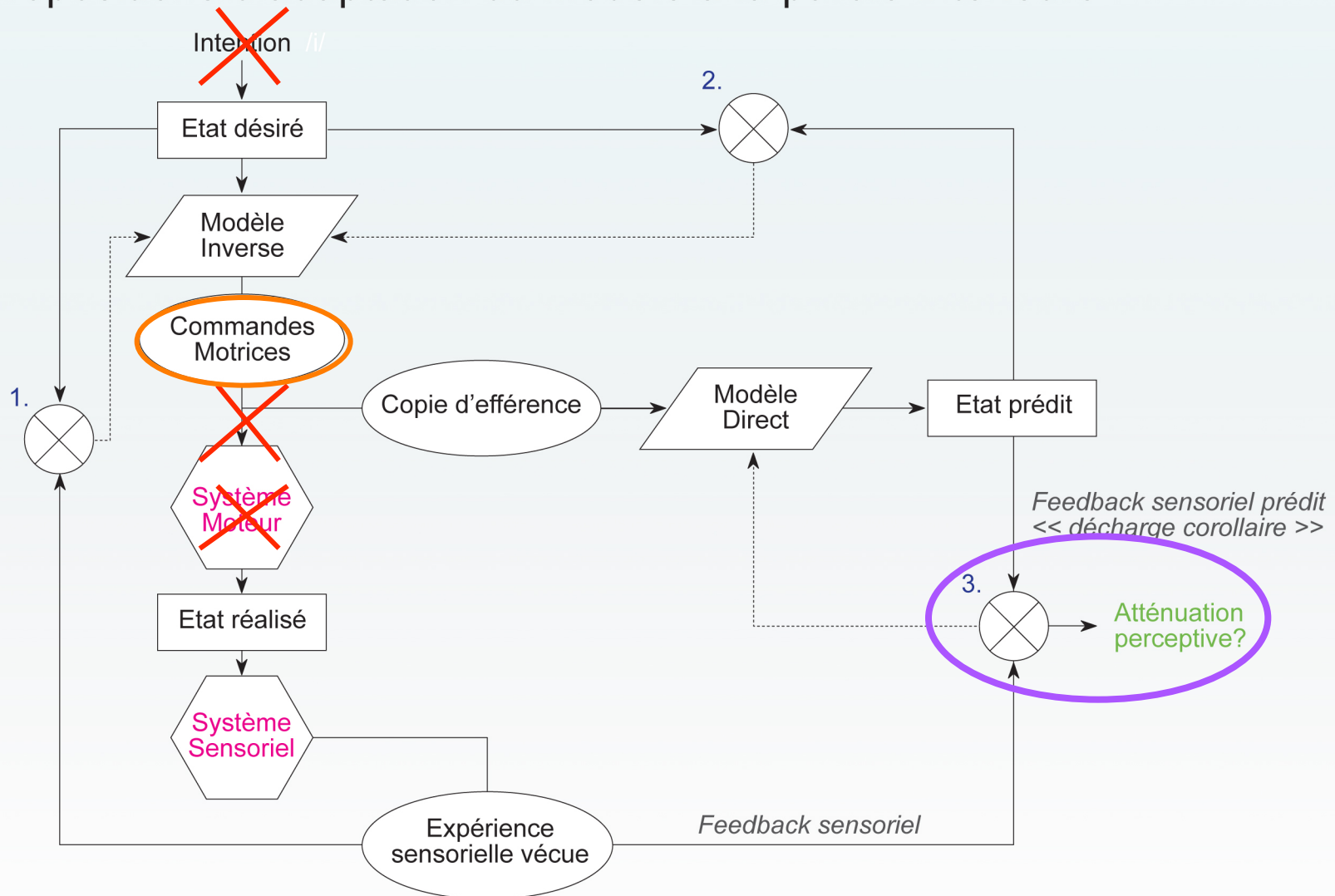
➡ Existence probable de commandes motrices en HAVs

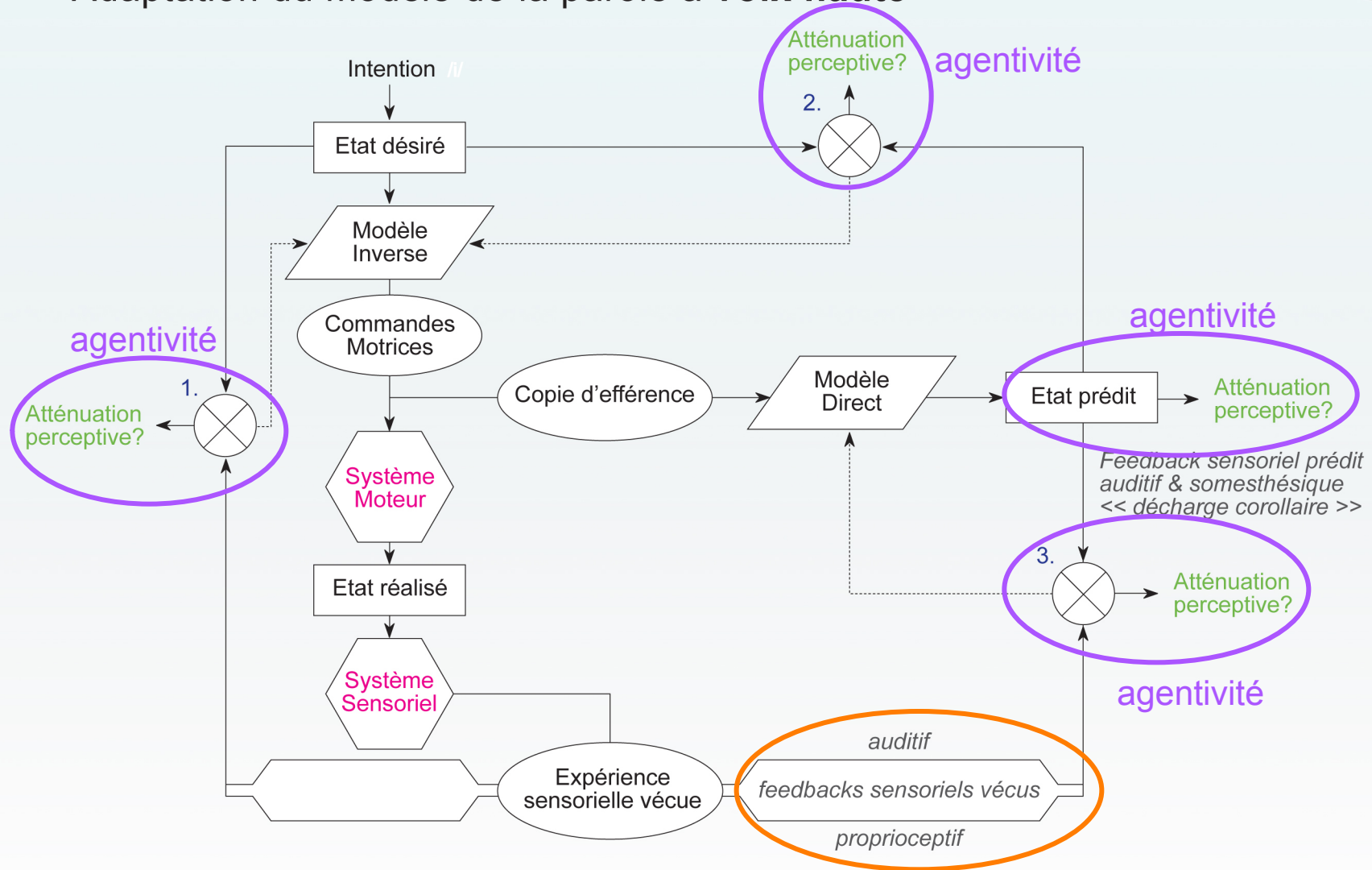
Test 2 : Examiner les réseaux cérébraux associés à la production de parole intérieure.

➡ Tendances à l'hyper-activation temporelle et activité anormale du CCA lors de la PI

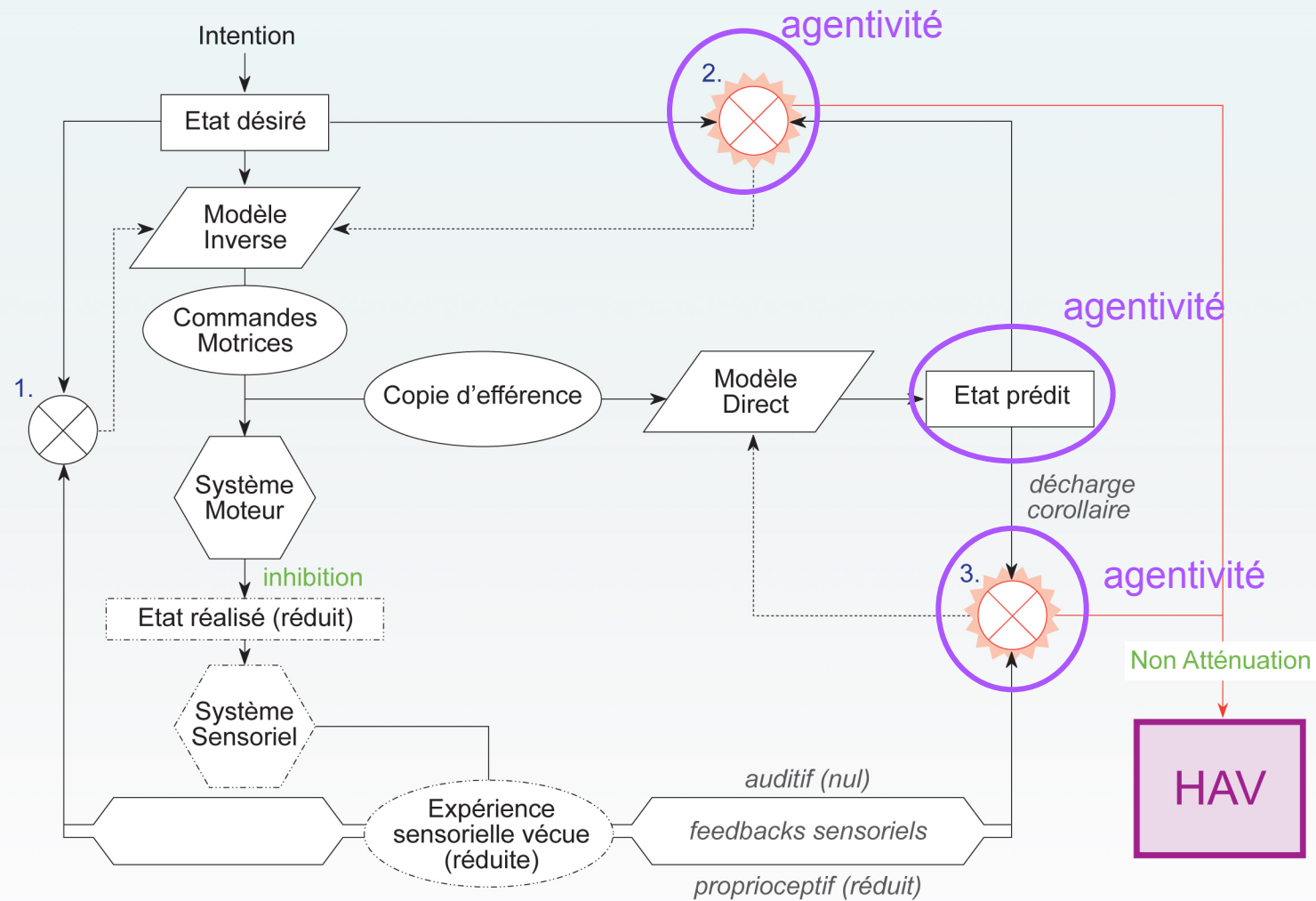


Propositions d'adaptation du modèle à la parole intérieure



Adaptation du modèle de la parole à **voix haute**

Adaptation du modèle aux HAVs



HAV et trouble du langage intérieur dans la schizophrénie

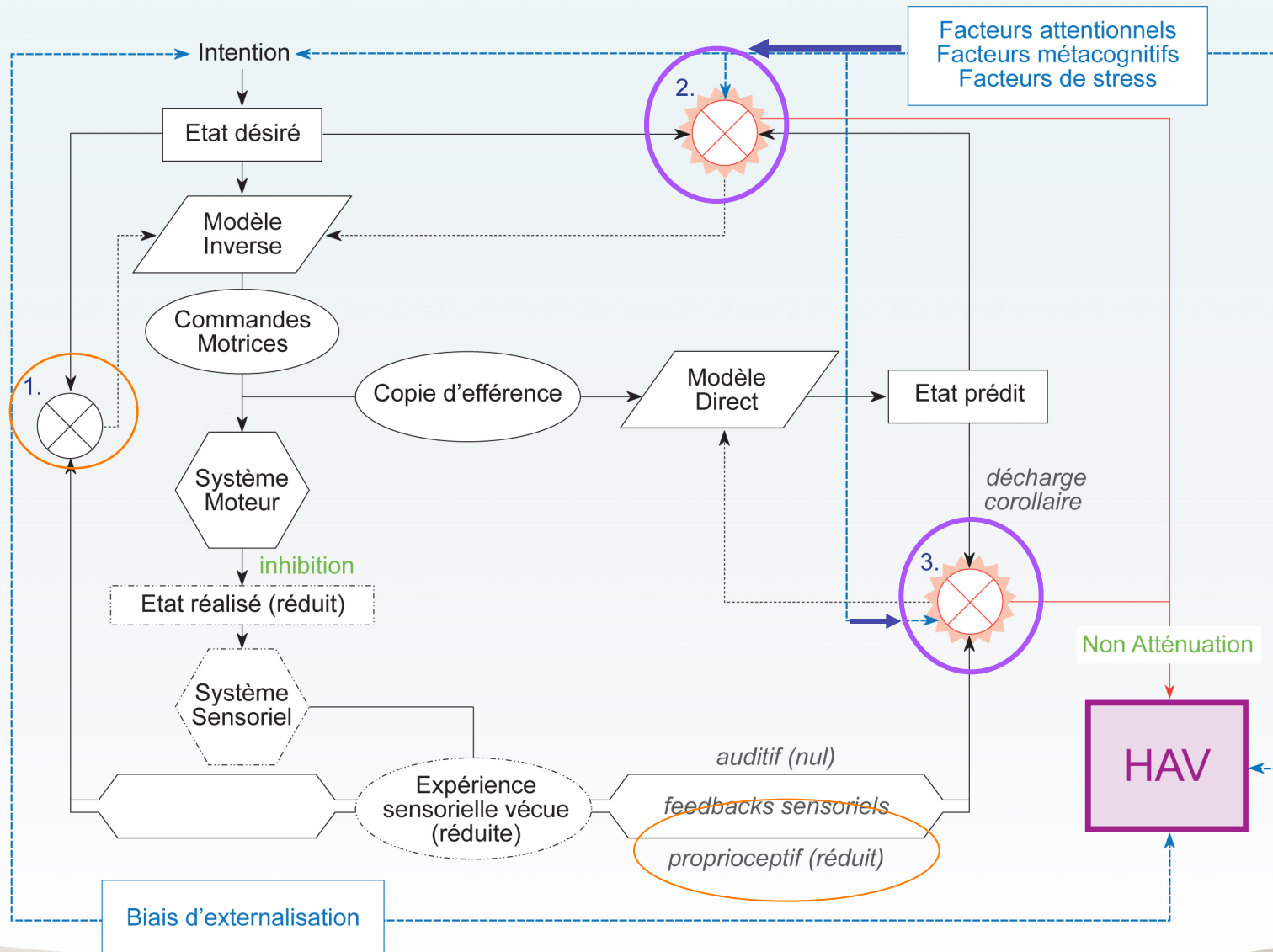
Modèle intégratif multidimensionnel :

- des comparaisons défailiantes avec la prédiction
- +
- prédisposition perceptive hyper-active

Modulé par

- des facteurs attentionnels, émotionnels
 - des facteurs de stress
- un biais d'externalisation

Modèle intégratif multidimensionnel des HAVs



Conclusions Générales

- HAVs = caractéristiques perceptives et cognitives définies avec impact émotionnel conséquent sur le patient
- Probable existence de commandes motrices en parole intérieure et en HAVs
- Schizophrénie associée à un éventuel dysfonctionnement du réseau cérébral perception-production de la parole
- Adaptation du modèle de contrôle moteur de la parole à la parole intérieure et aux HAVs
- Probable défaillance dans les comparaisons liées à la prédiction
- Implication de facteurs extérieurs (attentionnels, mnésiques, environnementaux) dans l'élaboration d'un modèle explicatif des HAVs

Perspectives

- Amélioration de la condition de repos en sEMG : apport de la relaxation
- Lien entre intensité des HAVs, activité sEMG et types de médicaments
- Adaptation du protocole sEMG à l'IRMf pour examiner l'éventuelle activation pré-motrice lors des HAVs
- Adaptation du protocole IRMf à l'sEMG pour comparer la génération de parole intérieure par rapport à la lecture en parole intérieure
- Adaptation du protocole IRMf à l'EEG pour examiner le décours temporel des activations/désactivations frontales et temporales
- Couplage des techniques sEMG et IRMf ou EEG au sein d'un même protocole
- Mise en place d'expériences éliminant le retour auditif pour examiner la comparaison entre état désiré et état prédit
- Visée thérapeutique : stratégies de meilleur contrôle de la parole intérieure

Remerciements

- Tous les participants aux études
- Monica Baciú
- Sarah Flann
- Lionel Granjon
- Sara Hughes
- Paul Metzák
- Michael Nomura
- John Paiement
- Mircea Polosan
- Marc Sato
- Christophe Savariaux
- Jean-Luc Schwartz
- Coriandre Vilain
- Liang Wang
- Jennifer Whitman

