

SFPPC

Les bégaiements
et leur avenir

Dr M-C Monfrais-Pfauwadel

Consultation du bégaiement

Laboratoire Voix/Parole/Déglutition

Hopital Européen Georges Pompidou

APHP-Paris

Université Paris V

2009

Aires motrices de la parole

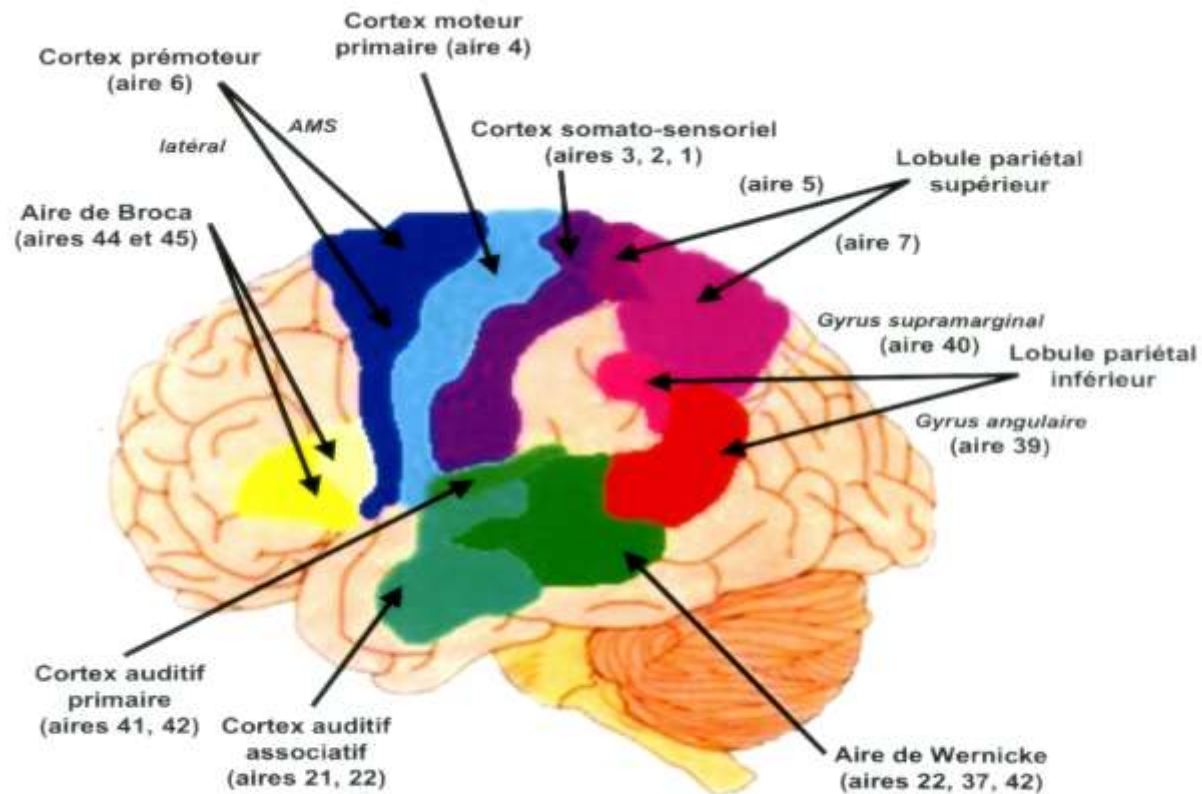


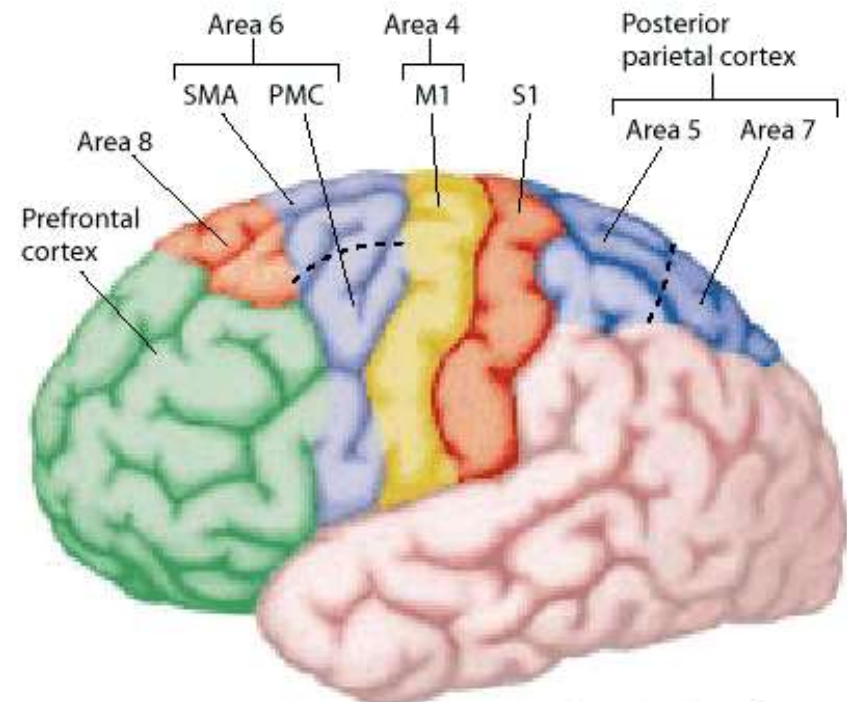
Fig. 5. Représentation synthétique des différentes aires corticales cérébrales intervenant dans l'élaboration, la préparation et l'exécution des mouvements de la parole. La numérotation de Brodmann est associée aux différentes aires cérébrales. AMS : aire motrice supplémentaire.

Systeme moteur cortical

Cortex moteur primaire

Execution du mouvement

- Organisation somatotopique
- SMA : l'aire motrice supplémentaire est le siège des apprentissages
- l'aire prémotrice initie les mouvements acquis
- le cortex moteur primaire coordonne les différentes composantes du mouvement

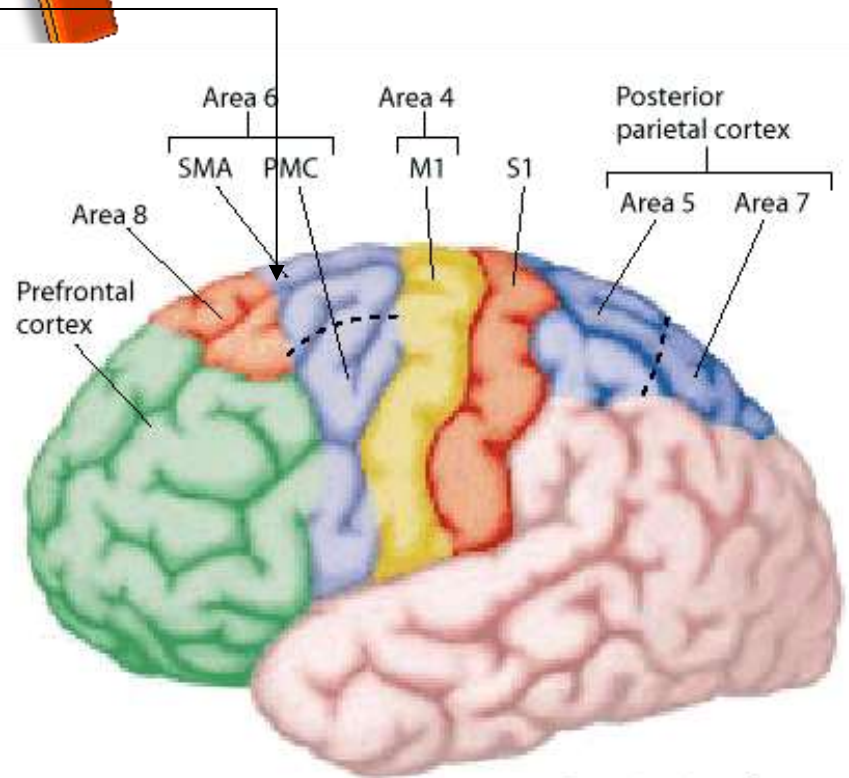


Systeme moteur cortical

Cortex pre-moteur

Planification et séquenciation du mouvement

- Deux sous regions bien distinctes sur le plan somato topique
 - SMA (dorso-medial)
 - Mouvement initié interieurement (anti-mirror neurones)
 - CortexLateral pre-moteur
 - Mouvement guidés de l'extérieur (mirror neurones)



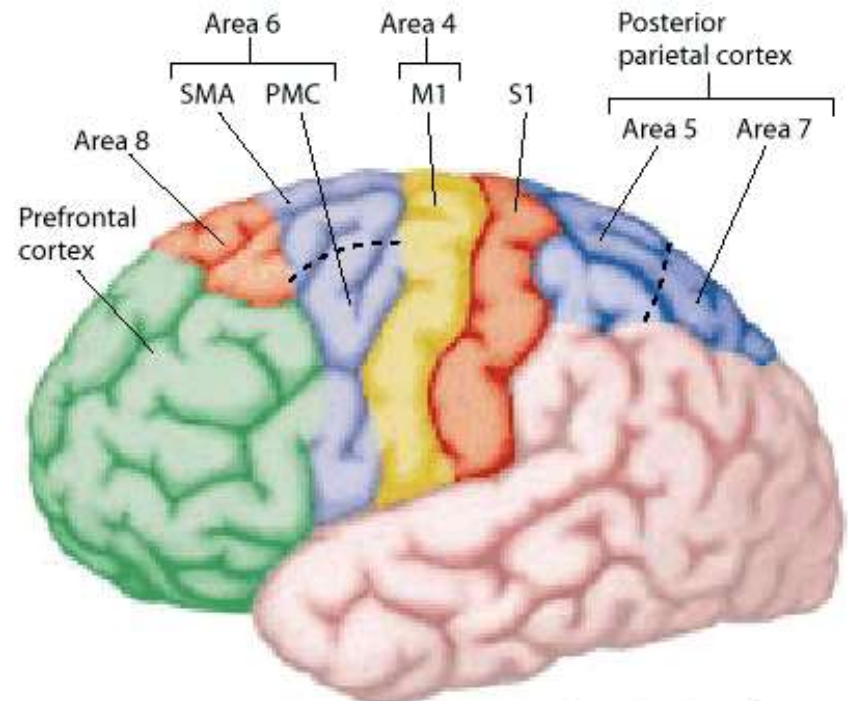
Systeme moteur cortical

Cortex pariétal postérieur
(PPC)

Guidage sensoriel du mouvement

- Nombreuses projections sur le cortex pre moteur
- Mais aussi sur le faisceau pyramidal

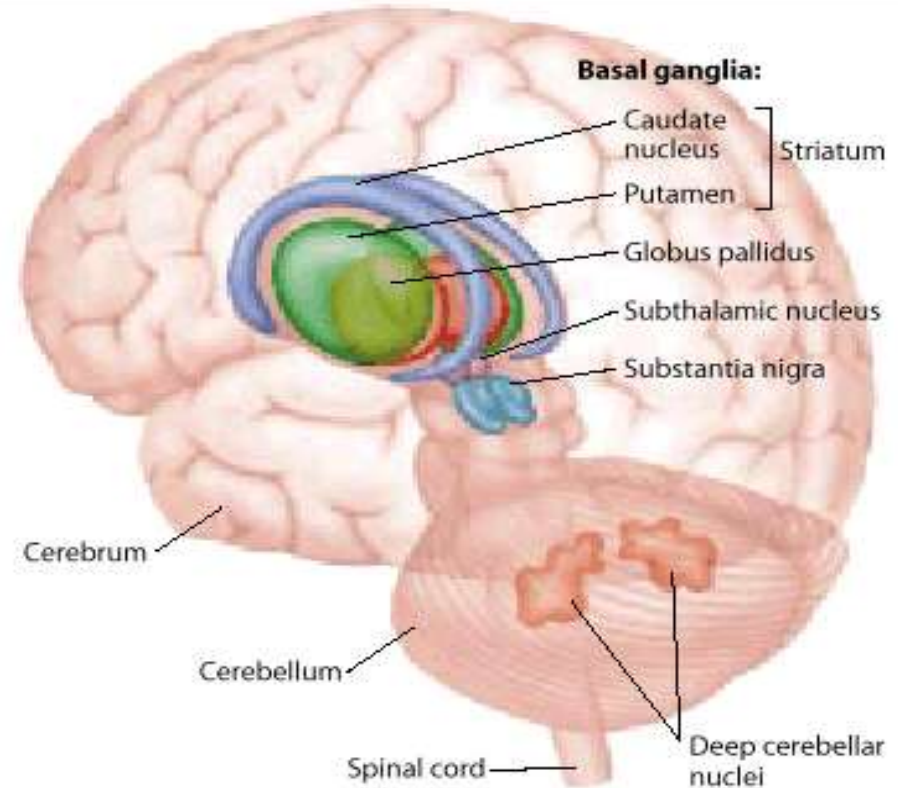
Areas 5, 7 – visuo-motor integration



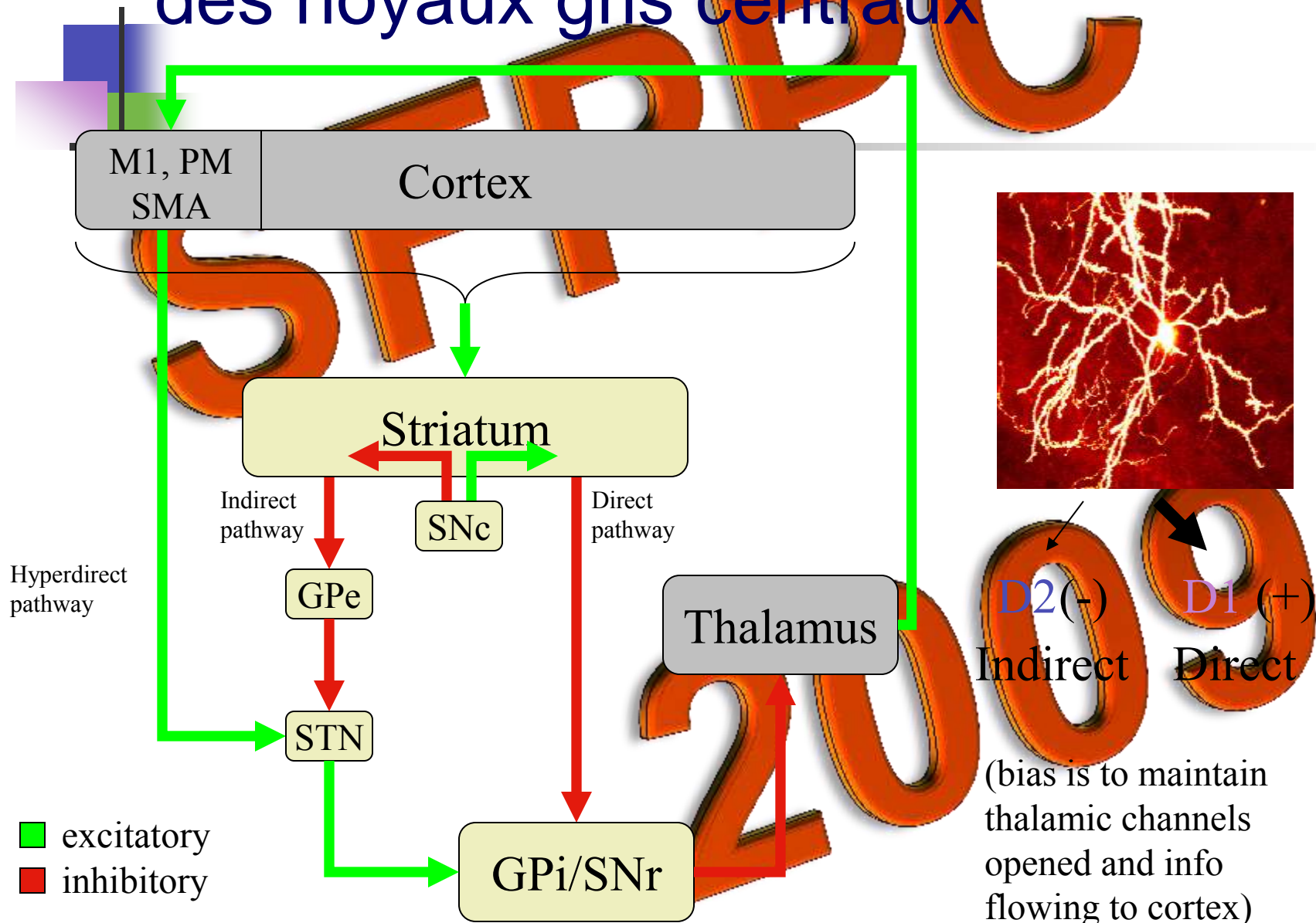
Systeme moteur sous-cortical: les noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux
Coordonnent de façon
indirecte les mouvements,
en réadressant au cortex
moteur les informations
reçues au préalable
de celui-ci même,
après traitement
par le thalamus.

- La planification du mouvement,
- sa séquenciation, son apprentissage, et sa maintenance
- Renforcement des mouvements acquis
- Contrôle prédictif
- Mémoire de travail Attention

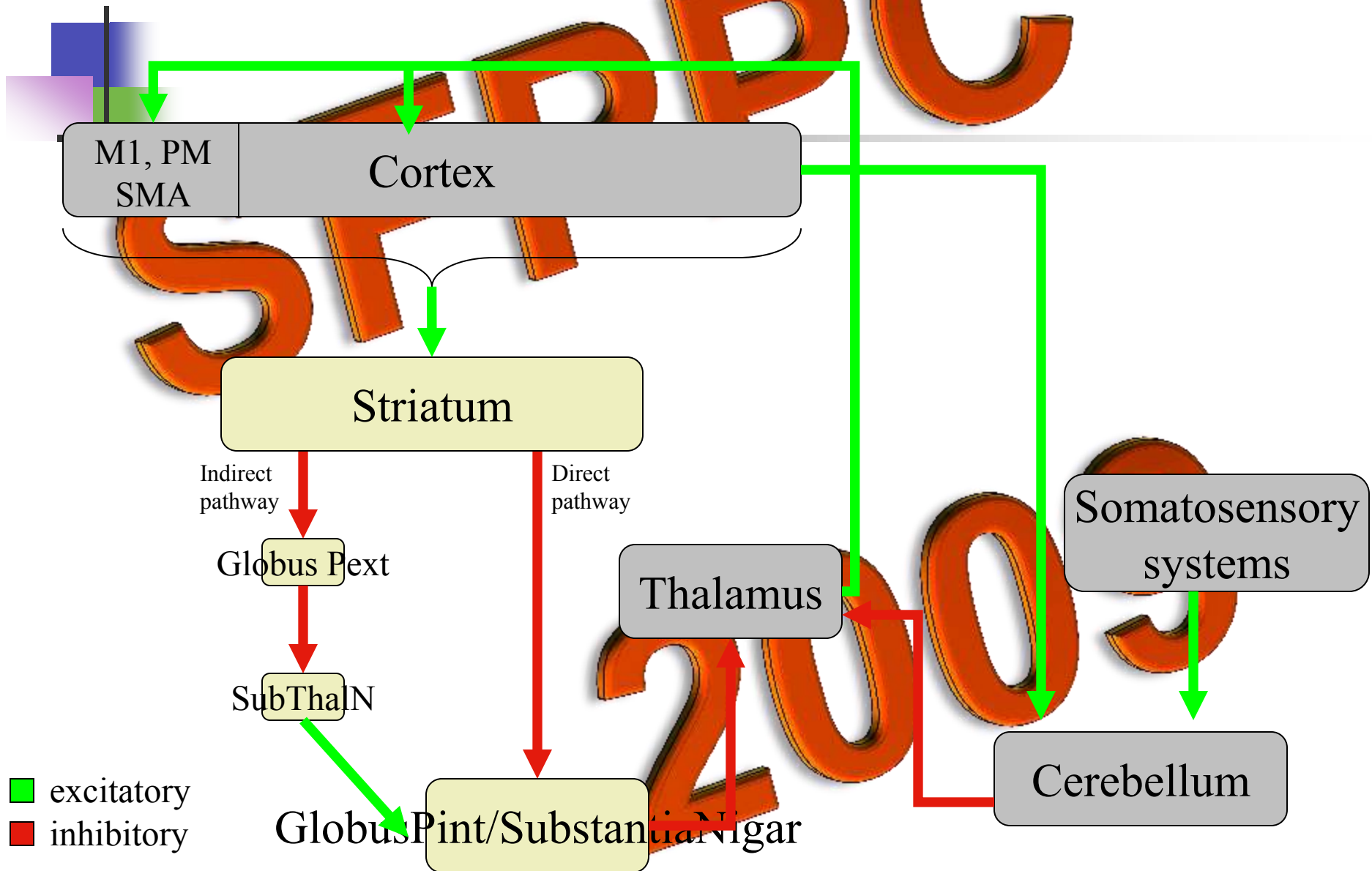


Les circuits fonctionnels des noyaux gris centraux



(bias is to maintain thalamic channels opened and info flowing to cortex)

Circuit noyaux gris centraux, cervelet





Et alors.....

SFPPC

Quelles sont les causes
« du » bégaiement ?

Ou « de les » bégaiements ?

2009



Les causes du bégaiement sont multifactorielles

- Prédilection génétique (Kidd, 1977)
- Déviations neurophysiologiques (Hulstijn, Peters, & Starkweather, 1991)
- Influences de facteurs environnementaux durant l'acquisition phonologique (Starkweather, 1987; Fiedler & Standop, 1994, Ratner)
- Renforcement par les mécanismes de l'anxiété anticipatrice et de l'évitement (Fiedler & Standop, 1994)



Les gènes seraient-ils entièrement responsables du bégaiement chez les personnes bègues ?

- Le bégaiement est par essence fluctuant et sa sévérité peut varier d'un jour à l'autre, d'un mois à l'autre chez l'enfant
- Les traitements du bégaiement peut largement atténuer cette sévérité, alors que les gènes n'auront pas changé!

2009

Les problèmes spécifiques à la recherche sur le bégaiement

D'après

Dennis Drayna, PhD

NIDCD/National Institutes of Health

Problème présent seulement chez l'être humain

- On ne peut pas l'étudier chez d'autres organismes qui serviraient de modèles
- On ne peut pas l'étudier sur des cultures cellulaires
- Il a son origine dans le cerveau
 - Difficilement accessible à la recherche, quoique la neuro-imagerie ait fait des progrès qui ont déjà apporté des éclaircissements et des pistes nouvelles de recherche
- Sur le total des personnes qui viennent consulter pour bégaiement, une proportion de 50 à 70 % présente des antécédants familiaux de bégaiement, l'autre moitié non (en fait 50 à 70%)
 - Donc plus d'une moitié aurait une hérédité certifiée
 - Le bégaiement chez l'autre moitié de la population des personnes bègues serait dû à une autre cause ?



La recherche en génétique du bégaiement au NIH

- Études sur les corrélations génétiques
- Sur des lignées familiales
- Démarches applicables à tout problème héréditaire
- Identifier la localisation du ou des gènes responsables
 - familles Nord Américaines
 - familles Pakistanaïses
 - familles d'Afrique de l'Ouest

2009



Etude Nord Américaine

- Évidence (faible) d'une localisation responsable sur le **chromosome 18**
- En fait sur une seule famille
- Conclusion : pas de gène unique en commun dans cette population atteinte de bégaiement

2009



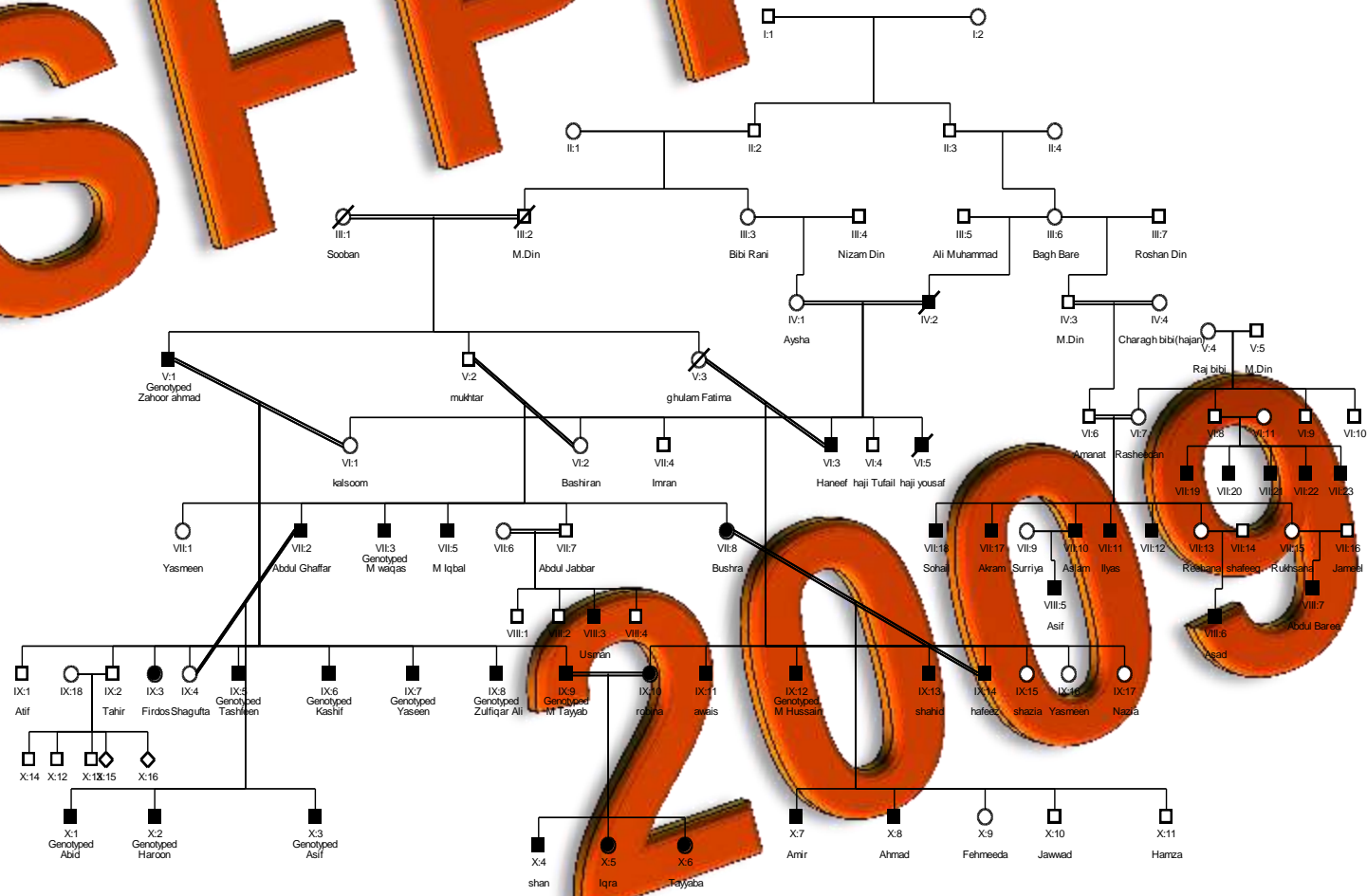
Etude pakistanaise

- 70% des mariages se font entre des cousins au premier ou au second degré
- Ce genre d'union se perpétue depuis près de 1000 ans
 - Les familles bègues ont été repérées par les écoles
 - 100 familles ont été ainsi identifiées, chose 44 retenue pour notre étude
 - Focus sur une région du **chromosome 12** chez ces familles Pakistanaises
 - Analyse complémentaire de cette région menée aussi chez une population de Pakistanais bègues non apparentés

2009

Familles pakistanaïses

SFPPC





Etude en Afrique de l'Ouest

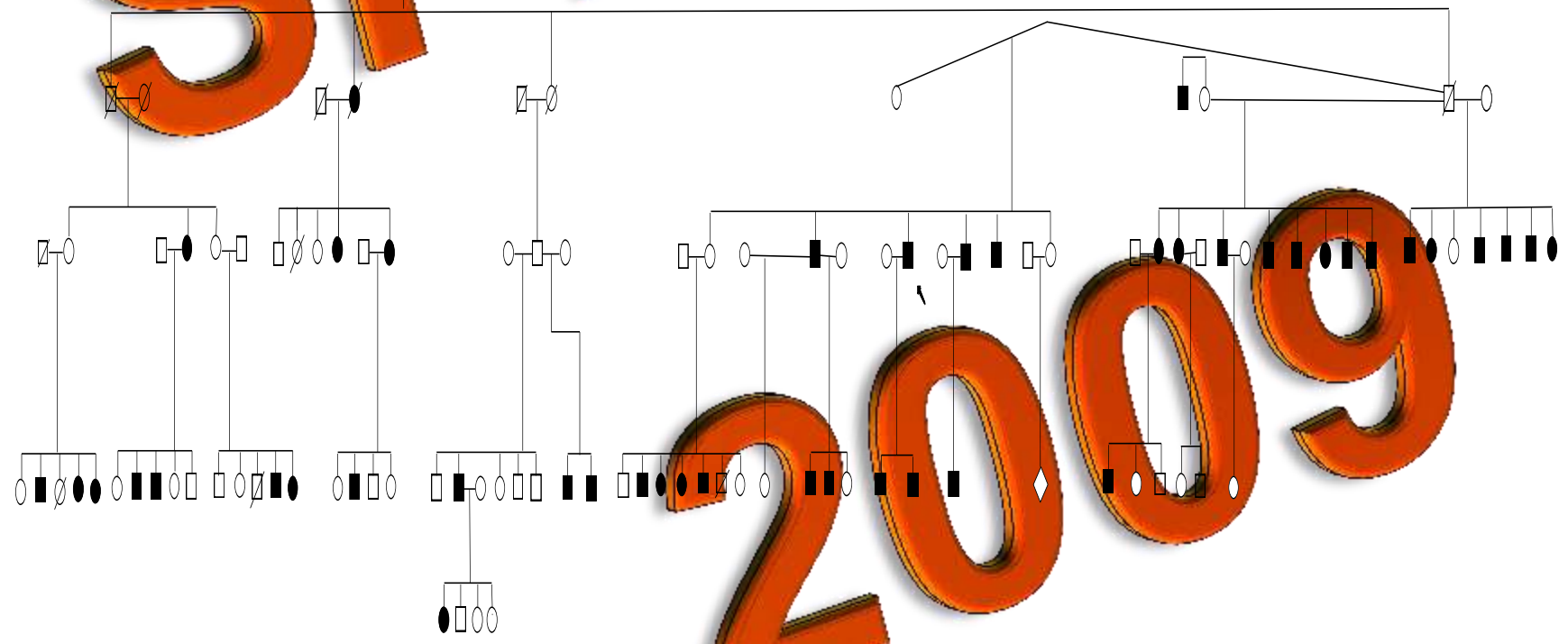
- Un grand groupe familial à pu être identifié via une contribution sur la Stuttering Home Page
- Cette famille réside au Cameroun
 - Famille anglophone, très instruite
- D'autres familles ont ensuite été repérées
- Focus sur une région du **chromosome 1** chez ces familles
 - Poursuite de cette recherche chez des personnes bègues camerounaises non apparentées

2009

Famille camerounaise

SFPCC

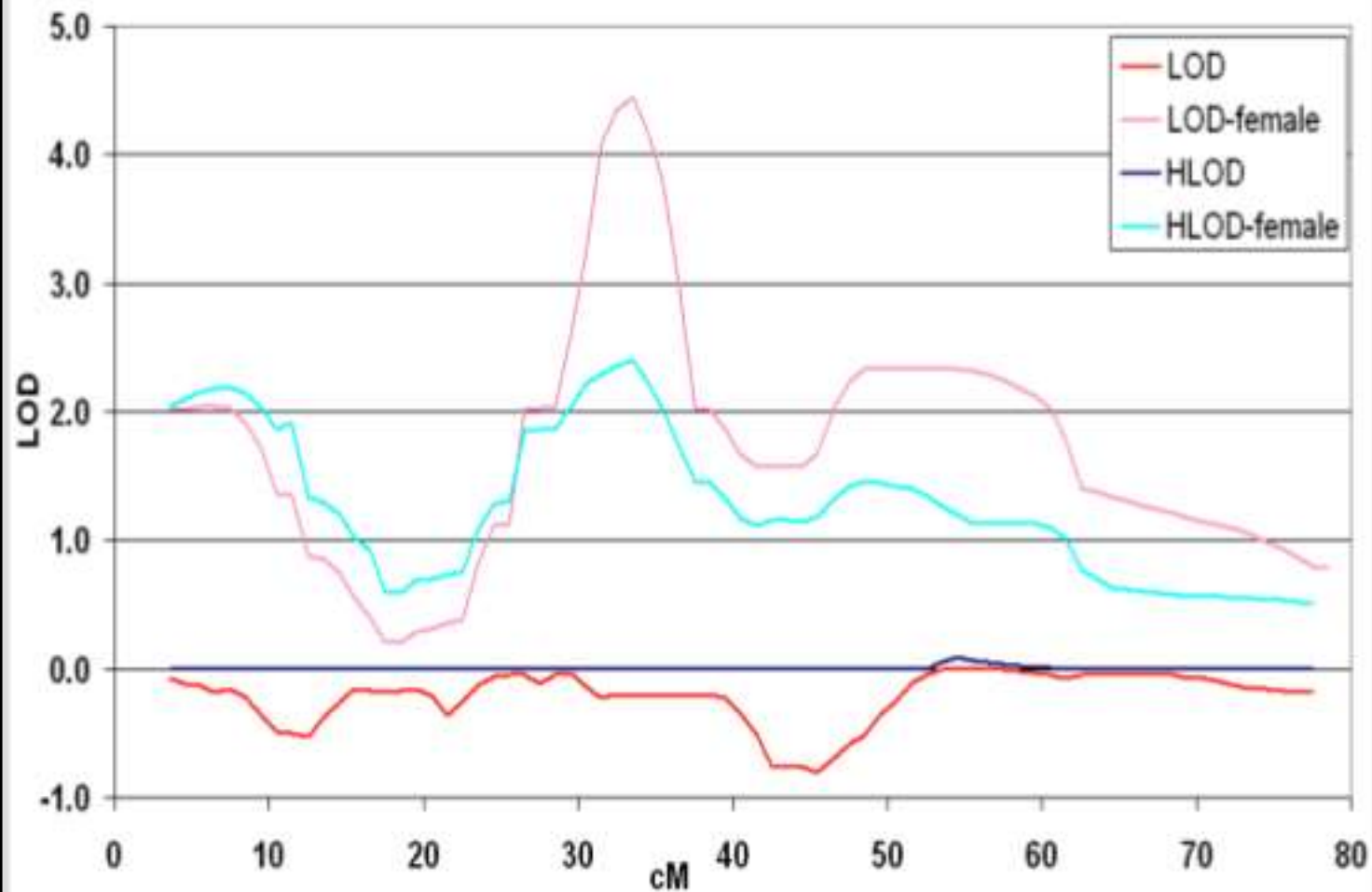
2009



Polygénétique, polymorphisme

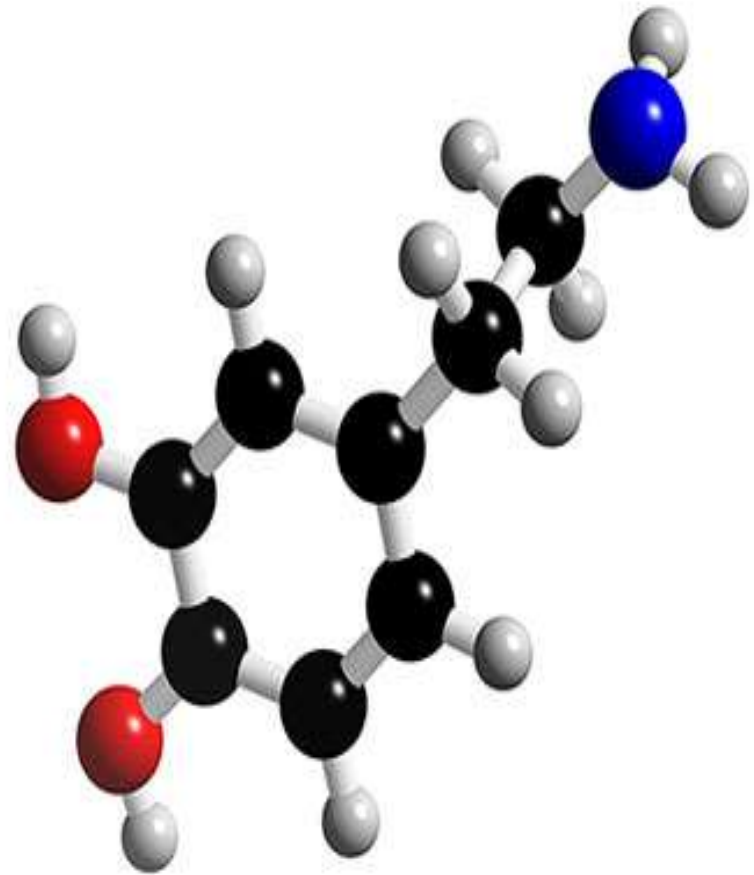
- Autres études :
- 100 familles d'origine européenne: Israël, USA, Suèdes
- Bégaiement persistant et bégaiement « guéris »:
chromosome 9
- Bégaiements persistants: chromosome 15
- Différences selon le genre:
 - males exclusivement: chromosome 9, 153 cM
 - femelles exclusivement: chromosome 21, 34 cM
- additionally chromosome 12, si lié au chromosome 7, chromosome 2, si lié soit au chromosome 9 ou au 7

Chr. 21 - Ever Stutter Female



Mais recherches encore plus actuelles chinoises..et autres

- Portent sur la transmission des gènes codeurs pour le transport de la dopamine
- Récepteurs D2
 - Gènes retrouvés dans le bégaiement, la schizophrénie, les comportements addictifs et les troubles attentionnels





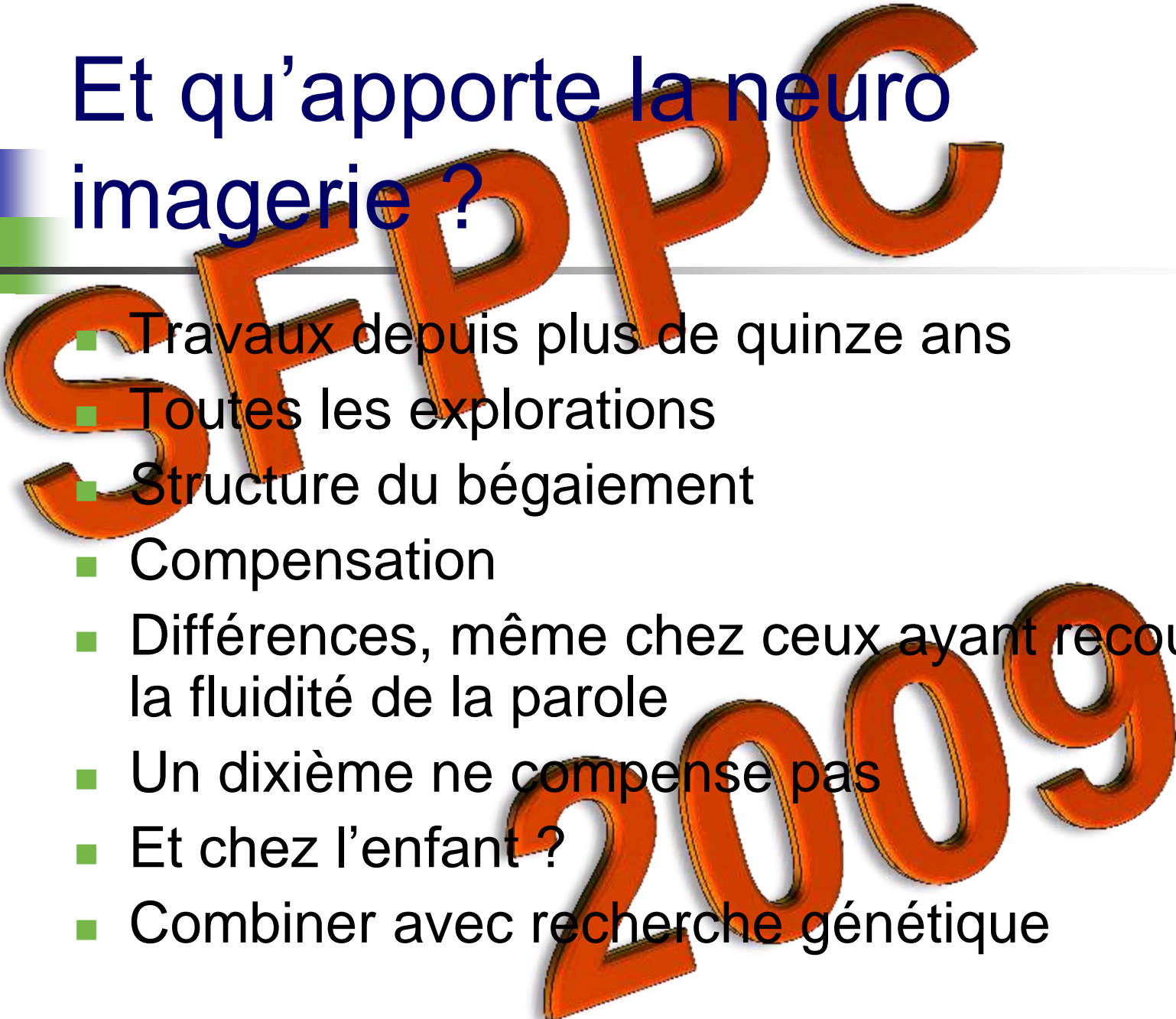
Etude mise en place de la NIH Genetic Association

- Recrutement large de sujets à travers tous les USA
 - Lignées de personnes bègues
 - Bégaiement persistant
- 476 sujets à ce jour
- Le but est de tester un million de marqueurs génétiques chez chaque sujet de l'étude

2009

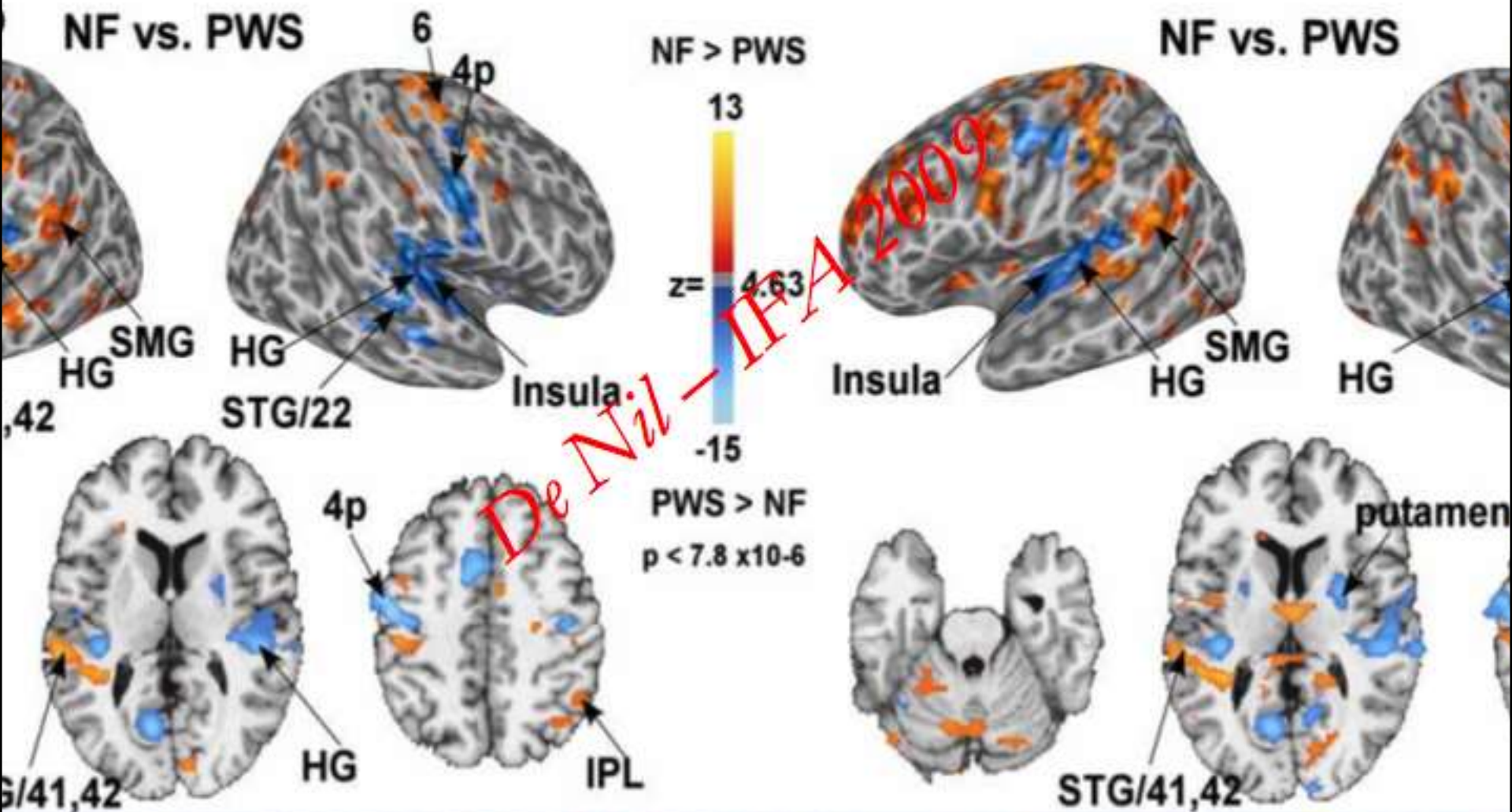


Et qu'apporte la neuro imagerie ?

- Travaux depuis plus de quinze ans
 - Toutes les explorations
 - Structure du bégaiement
 - Compensation
 - Différences, même chez ceux ayant recouvert la fluidité de la parole
 - Un dixième ne compense pas
 - Et chez l'enfant ?
 - Combiner avec recherche génétique
- 

speech

Non-speech





Neuroanatomie structurelle ?

On a découvert, chez les adultes bégues (B. persistant)

- Un planum temporale plus grand
- Une moindre asymétrie entre les planum temporale droits et gauches
- des gyri plus nombreux ou anormaux dans les régions perisylviennes
- Une altérations des connexions par fibres blanches entre le cortex moteur spécifique de la parole, l'aire de Broca et les régions temporales

Ces défauts structurels génèrent des processus d'autocompensation variés (Neumann, Foundas, etc...)

Contribution des noyaux gris centraux ?

- Impliqués dans le contrôle moteur de la parole
- Associés au système limbique (De Nil and Kroll 2001; Neumann et al., 2003)
- Indices très forts sur l'implication des NGC dans les bégaiements acquis et persistants (Alm, 2004; Carlier et al., 2000; Ludlow & Loucks, 2003, Wu et al., 1997)
- Les NGC facilitent l'exécution des mouvements volontaires et inhibent les mouvement antagonistes, surtout si contrôle sensoriel possible

Contribution des noyaux gris centraux ?

- Ils fournissent des clefs temporelles au cortex (Alm 2004)
- fMRI study: implication du putamen dans le contrôle moteur de la parole chez les PBP (Neumann, Euler, Wolff von Gudenberg et al., 2003; Neumann, Euler, Preibisch, & Wolff von Gudenberg, 2003)
- association entre bégaiement et mouvements involontaires genre tics (Mulligan, Anderson, Jones, Williams, & Donaldson, 2003)
- Pour Per Alm : système moteur duel = moteur hybride

Contribution des noyaux gris centraux ?

Effets positifs des antagonistes de la dopamine sur la fluence verbale : halopéridol, risperdone, olanzapine (Burns, Brady, & Kuruvilla, 1978) et le pagoclone !

- Effets délétères de la L-Dopa
- Système dopaminergique dysfonctionnel chez les personnes à bégaiement persistant peut-être état hyperdopaminergique (Maguire, Riley, Franklin, & Gottschalk, 2000)
- **néanmoins**: le taux sanguin de dopamine n'est pas corrélé à la sévérité des disfluences dans la maladie de Parkinson (Goberman & Blomgren, 2003)



Où en sommes nous ?

Au jour d'aujourd'hui, on ne sait pas encore
si ces altérations cérébrales sont une adaptation au
bégaiement
(facteur secondaire)

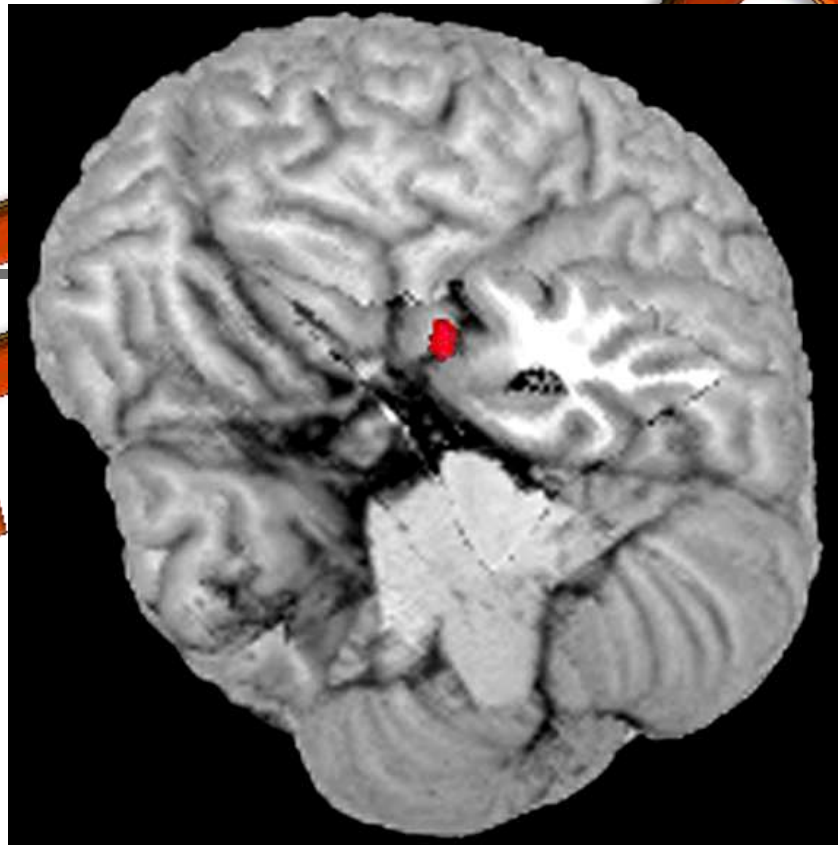
Ou s'il s'agit d'un problème originel (facteur primaire)
Anne Foundas

2009

Le cerveau se répare-t-il lui-même du bégaiement ?

- « We show that persistent stuttering is associated with mobilization of brain regions contralateral to the structural anomalies for compensation attempt. In contrast, the only neural landmark of optimal repair is activation of the left BA 47/12 in the orbitofrontal cortex, adjacent to a region where a white matter anomaly is observed in persistent stutterers, but normalized in recovered subjects. These findings show that late repair of neurodevelopmental stuttering follows the principles of contralateral and perianomalous reorganization. »
- Kell et Neumann
- Dans le bégaiement persistant, mobilisation de l'hémisphère controlateral (BA 47-12) et des zones adjacentes, mais aussi chez les sujets guéris

Left orbitofrontal cortex BA 47



2)

before therapy
after therapy
recovered
control subjects

Right BA 47

+++
++
+
-

Left BA 47

(+)
(++)
+++
- (but + Ingham et al., 1997)



Conclusion

Le bégaiement est donc combattu de trois façons différentes par le cerveau

Bégaiements persistants: échecs des tentatives pour compenser le defect de l'hémisphère gauche par le developpement des mêmes régions à droite

Guérisons spontanées: des circuits alternatifs se sont constitués dans les zones perilesionnelles, plus spécialement autour des aires orbitofrontales BA 47/12 qui contrôlent l'output moteur vers l'insula antérieure et les NGC

Après traitement rééducatif: normalisation de l'activation dans les deux hemispheres, mais sans participation du cortex orbitofrontal
participation de l'aire gauche de Brodmann area 47/12,.

2009



Pourquoi y a t il des bégaiements ?

- le subtyping est une démarche logique qui nous permet d'adapter notre démarche clinique à cette pluralité (Yairi, Foundas)

Ces sous groupes pourraient représenter des groupes organiquement ou biologiquement différents qui seraient susceptibles de répondre différemment à des médicaments ciblant le système nerveux

2009



Logique du traitement

- L'hypothèse de l'excès de Dopamine
 - Des taux élevés de dopamine dans le striatum engendrerait le production plus élevées de disfluences
- Le contrôle du symptôme
 - On espère, par ces prescriptions, agir sur certains des facteurs .
 - On espère agir sur certains facteurs corrélés
 - On espère agir sur certains facteurs aggravants

2009



Mise au point

- Les médicaments peuvent agir sur des composantes premières *ou* des effets secondaires du bégaiement
- La recherche pharmaceutique n'est jamais dirigée principalement vers l'obtention d'une substance anti-bégaiement. Les molécules proposées à l'effet révèlent certains effets qui peuvent être considérés comme désirables...ou indésirables !

Médicaments déjà utilisés dans le bégaiement

■ Pour les tics

- Rivotril
- Bromazepam

■ Pour les dystonies

- Bromazepam
- Orap, Tiapride

■ Pour les phobies sociales

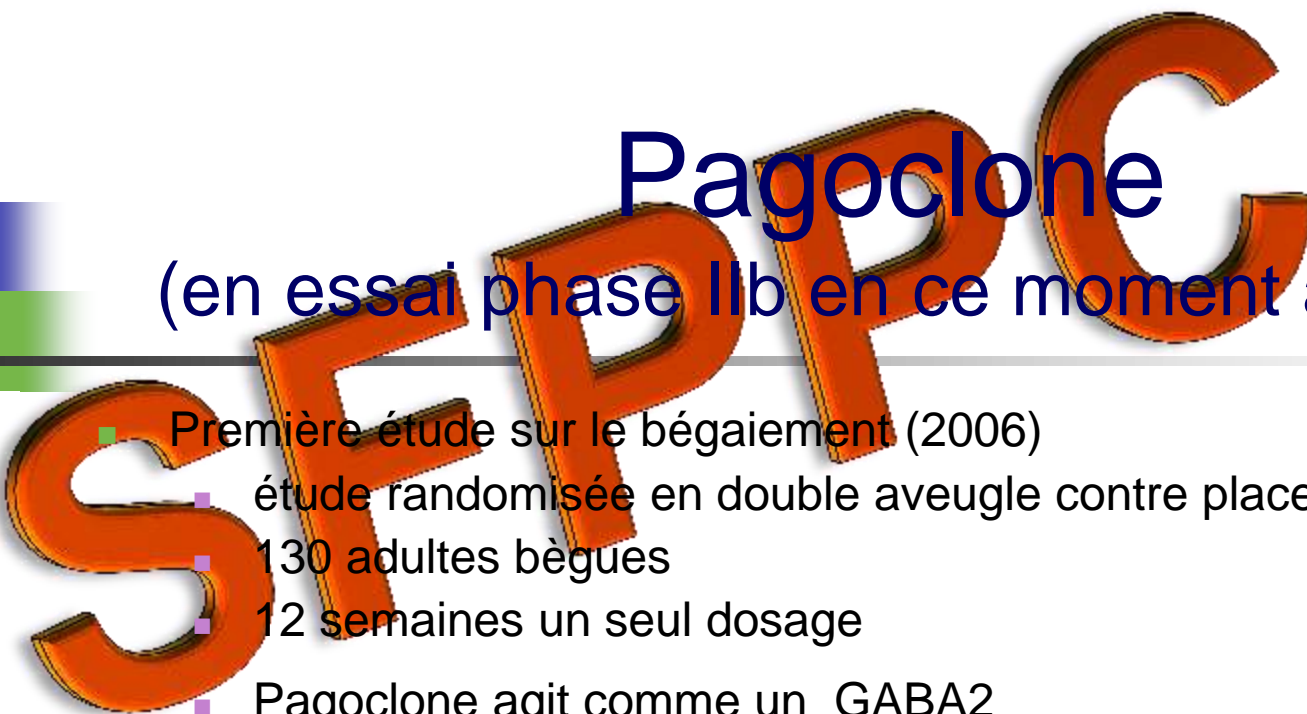

- Deroxat
- Et aussi Risperdone

2009




Pagoclone

(en essai phase IIb en ce moment aux USA)

- 
- 
- Première étude sur le bégaiement (2006)
 - étude randomisée en double aveugle contre placebo
 - 130 adultes bègues
 - 12 semaines un seul dosage
 - Pagoclone agit comme un GABA2
 - Résultats de la première étude
 - Amélioration chez 50%des sujets traités
 - Plus que le placebo
 - Améliore la fluence
 - Diminue l'anxiété généralisée et les phobies sociales
 - Bien tolérée, peu d'effets secondaires
 - Maux de tête
 - Fatigue



Mesurer l'efficacité

- On mesure:
 - % de syllabes bégayées (SSI-3 ou 4)
 - Diminution des comportements accompagnateurs
 - Diminution de l'angoisse et des phobies sociales
 - Amélioration de la qualité de la vie (CGI)
 - Diminution de la cotation globale
 - Maintenance : le médicament doit être pris constamment
 - Gérer la contrainte : il faut que le bénéfice soit plus grand que celle-ci
- 



Comment l'utilisation d'une telle molécule se conçoit elle

- Le traitement est adapté à chacun
- Il améliorerait les effets de la rééducation, lui permettant de mieux s'ancrer
- Effet de fenêtre thérapeutique

“...treatment will likely involve the combination of medication with speech therapy to achieve the optimal results.”

-Gerald Maguire, M.D.

2009