

Université de Montréal

**Études cognitive et neuroanatomique fonctionnelle des  
hallucinations auditives dans la schizophrénie.**

par

Lahcen Ait Bentaleb

Vice-décanat à la recherche et aux études supérieures  
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Philosophae Doctor (Ph. D.)  
en sciences biomédicales

Juillet 2003

© Lahcen Ait Bentaleb, 2003



W

4

U58

2003

V.132

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Études cognitive et neuroanatomique fonctionnelle des hallucinations auditives dans  
la schizophrénie.**

présentée par :

**Lahcen Ait Bentaleb**

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Pierre Lalonde MD, président-rapporteur  
Emmanuel Stip MD, directeur de recherche  
Mario Beauregard PhD, co-directeur  
Olivier Lipp MD, membre du jury  
Nicolas Franck MD, examinateur externe  
Pierre Lalonde MD, représentant du doyen de la FES

## Avant-propos

## AVANT-PROPOS

Cette thèse de Doctorat est présentée sous forme d'articles et a été autorisée par le vice doyen de la faculté des études supérieures Monsieur Fernand Roberge. Quatre articles scientifiques composent cette thèse, deux sont publiés, le 3<sup>ème</sup> est sous presse et le 4<sup>ème</sup> est soumis. L'auteur de cette thèse est également le premier auteur des 4 articles.

Le premier article intitulé «Psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie» a été publié dans la revue Santé Mentale au Québec. 2000; 25 (1) : 241-57.

Le deuxième article intitulé «Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations: a functional magnetic resonance imaging single case study» a été publié dans la revue Journal Psychiatry & Neuroscience. 2002; 27(2) :110-15.

Le troisième article intitulé «Traitement cognitif du contenu verbal halluciné : tâche de décision lexicale» est sous presse dans le journal L'Évolution psychiatrique et paraîtra dans le numéro du mois de septembre 2003.

Le quatrième article intitulé «Effet de l'écoute de mots déjà hallucinés chez des sujets schizophrènes en rémission : une étude de six cas par la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle» a été récemment soumis à la revue L'Encéphale.

**Accord des coauteurs des articles**

**Résumé / Abstract**







## Résumé

Les hallucinations verbales auditives constituent un symptôme cardinal de la schizophrénie. Pour expliquer leur psychopathologie, plusieurs hypothèses ont été soulevées dans la littérature. Deux de ces hypothèses, d'apparence contradictoires, sont parmi les plus intéressantes. L'une suggère que les hallucinations verbales auditives résultent d'une activité aberrante au niveau de l'aire auditive primaire; l'autre suggère que les hallucinations verbales auditives résultent plutôt d'un discours intérieur non reconnu comme sien par le sujet halluciné. À l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), nous avons testé ces deux hypothèses dans le cadre d'une étude de cas unique. Les résultats de cette étude suggèrent : 1) qu'il y a compétition entre les hallucinations verbales auditives et l'audition normale pour le même réseau neuronal; 2) que pour qu'il y ait hallucinations verbales auditives, il faut que l'intensité de l'activité neuronale associée à ce type d'hallucination soit plus élevée que l'intensité associée à un discours externe au niveau de l'aire auditive primaire; 3) que les deux hypothèses pourraient être complémentaires. Nous avons également mené deux autres études, l'une cognitive réalisée à l'aide d'une tâche de décision lexicale, et l'autre neuroanatomique fonctionnelle réalisée grâce à la RMNf. Ces deux études, réalisées à partir du matériel verbal halluciné, nous ont permis d'étudier deux caractéristiques phénoménologiques des hallucinations verbales auditives. La première caractéristique est la répétition du même contenu hallucinatoire d'un épisode psychotique à l'autre, ceci même après plusieurs années de rémission. La seconde caractéristique est l'aspect émotionnel lié à ce contenu. En effet le contenu verbal des hallucinations est rarement neutre émotionnellement pour le sujet halluciné et les hallucinations verbales auditives sont habituellement déclenchées par des événements ayant un fort impact émotionnel pour ce sujet. Ces deux caractéristiques nous laissent penser que le matériel verbal halluciné pourrait demeurer présent dans un lexique spécifique aux mots hallucinés, même pendant les périodes de rémission, et que l'aspect émotionnel serait une composante importante dans la psychopathologie des hallucinations verbales auditives. Les résultats obtenus dans ces deux études suggèrent en effet l'existence d'un lexique spécifique aux mots hallucinés, et sa persistance pendant les

périodes de rémission clinique. De plus, l'association de l'activation des aires corticales préfrontales impliquées habituellement dans le traitement des émotions, lors de l'écoute par les sujets en rémission depuis plus de 12 mois (et non les témoins) de mots faisant partie de leur contenu halluciné, suggère fortement que l'aspect émotionnel est impliqué dans la psychopathologie des hallucinations. La comparaison de ces résultats aux données de la littérature nous conduit à penser que les sujets présentant des hallucinations verbales auditives souffriraient d'un dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal. Ce dysfonctionnement conduirait à l'association inappropriée d'une forte émotion à un contenu verbal pouvant être à priori peu ou pas chargé émotionnellement. Ce dysfonctionnement rendrait les mots faisant l'objet d'hallucinations verbales auditives très attractifs pour l'attention du sujet halluciné. Ces mots occuperaient la mémoire de travail, résultant en un discours intérieur susceptible d'atteindre l'aire auditive primaire, notamment en raison de son intensité. De cette façon, ces mots entraîneraient une impression de réalité pour le sujet halluciné. Pendant les périodes de rémission, l'aspect émotionnel lié à ces mots s'atténuerait, le discours intérieur résultant perdrait de son intensité et deviendrait moins compétitif au niveau de l'aire auditive primaire, d'où la résolution clinique des symptômes jusqu'à la prochaine rechute.

**Mots-clés** : hallucination, émotion, fonction cognitive, résonance magnétique nucléaire fonctionnelle RMNf

## Abstract

Auditory verbal hallucinations constitute a cardinal symptom of schizophrenia, but their underlying psychopathology remains unclear. Several different hypotheses have been put forth in attempt to elucidate the neurophysiological and neurocognitive basis of hallucinations. One of the most recent models claims that auditory verbal hallucinations arise from aberrant activity at the level of primary auditory cortex, whereas another influential theory poses that they result from the hallucinated subject's inability to recognize his/her inner speech as being one's own. We tested both models in an interesting case study with functional magnetic resonance imaging (fMRI). The results obtained in that study revealed that: 1) there is a competition between hallucinations and normal audition in the same neural network; 2) in order for the hallucinations to become apparent the intensity of neural activation associated with this type of hallucinations must be greater than the intensity associated with the external speech at the level of the primary auditory cortex; 3) the two tested models could be complementary. Two subsequent studies carried out utilizing hallucinated material, an investigation of cognitive functioning with a lexical decision task and an investigation of functional neuroanatomy with fMRI, allowed to elucidate two important phenomenological characteristics of auditory verbal hallucinations. First, the studies revealed the persistence of the same content of verbal hallucinations across different psychotic episodes even after several years of remission, implying that even during absence of overt hallucinations their verbal content remains stored in a dormant form. Second, it became apparent that the content is seldom neutral for the

hallucinated subject and hallucinations are usually triggered by emotionally charged and stressful situations. The notion that affect plays an important role in the psychopathology of verbal hallucinations has been supported furthermore by the fact that schizophrenic subjects in remission for at least 12 months exhibited significant activation in the regions of the prefrontal cortex traditionally associated with emotion processing, during passive listening to words hallucinated by them in the past (an effect not observed in control participants). Together with the existing literature, the present results point to the possibility that subjects who experience auditory verbal hallucination are characterized by a dysfunction of the prefrontal cortex. This dysfunction in turn could lead to attribution of excessive emotional salience to normally neutral or only slightly emotionally charged stimuli. The stimuli would gradually capture more attention and occupy more working memory function leading to intensification of internal discourse and activation of the primary auditory cortex. In this way the internal speech would acquire the appearance of the external speech. During periods of remission while emotional reactivity is attenuated in patients, the intensity of internal discourse also diminishes becoming less competitive with external speech at the level of primary auditory cortex resulting in the resolution of symptoms until the next relapse.

**Keywords :** hallucinations, emotion processing, cognitive function, functional MRI

## **Table des matières**

## Table des matières

Page titre.....	i
Identification du jury.....	ii
Avant-propos.....	iii
Accord des coauteurs des articles.....	v
Résumé.....	viii
Abstract.....	x
Table des matières.....	xii
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures.....	xiv
Liste des abréviations.....	xv
Dédicace.....	xvii
Remerciements.....	xviii
Introduction.....	1
Article 1.....	9
Article 2.....	35
Article 3.....	50
Article 4.....	72
Discussion et conclusion générales.....	109
Discussion.....	109
Limites méthodologiques et conceptuelles de nos études.....	117
Conclusion.....	120
Bibliographie.....	123



## **Listes des tableaux et des figures**

## Liste des tableaux

### Article 3 :

Tableau 1.....	56
----------------	----

### Article 4 :

Tableau 1.....	82
Tableau 2.....	90
Tableau 3.....	91

## Liste des figures

### Article 2 :

Figure 1.....43

### Article 4 :

Figure 1.....92

## **Liste des abréviations**

## Liste des abréviations :

AC-PC:	Anterior commissure-Posterior commissure
AMS :	Aire motrice supplémentaire
AVH :	Auditory verbal hallucination
AVHs:	Auditory verbal hallucinations
BA:	Brodmann's area
BOLD:	Blood oxygen level dependent
CA-CP :	Commissure antérieure-commissure postérieure
DSM IV:	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 <sup>th</sup> edition
EPI:	Echo planar imaging
fMRI:	Functional magnetic resonance imaging
FOV:	Field of view
FWHM:	Field width half maximum
HA :	Hallucinations auditives
HAV:	Hallucinations accoustico-verbales
HD :	Hémisphère droit
HG :	Hémisphère gauche
IRMf :	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MR:	Magnetic resonance
MRI:	Magnetic resonance imaging
MTG :	Middle temporal gyrus
PAC:	Primary auditory cortex
PANSS:	Positive and negative syndrome scale
PFC:	Prefrontal cortex
rCBF:	Regional cerebral blood flow
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
RMNf :	Résonance magnétique nucléaire fonctionnelle

<b>SPM:</b>	<b>Statistical Parametric mapping</b>
<b>T:</b>	<b>Tesla</b>
<b>TE:</b>	<b>Echo time</b>
<b>TESP :</b>	<b>Tomographie par émission de simples photons</b>
<b>TOC :</b>	<b>Trouble obsessionnel-compulsif</b>
<b>TR:</b>	<b>Repetition time</b>

## **Dédicace/ Remerciements**

## Dédicace

### À ma chère épouse Noha :

Tu as su me supporter, m'encourager et me préparer les conditions nécessaires pour mener à bien ce travail. Tu as été très généreuse et aimable et tu as consenti beaucoup de d'efforts et de sacrifices pendant des années. J'ai encore une fois découvert en toi d'autres qualités que j'apprécie encore plus. Grâce à toi ce travail long et laborieux est devenu tout simplement un plaisir. Permet-moi de te dédier cette thèse en gage de reconnaissance, d'amour et d'affection. Je t'aime ...

### À mes enfants Samy, Samar et Karim :

Votre amour, affection et gentillesse m'ont donné le goût et l'enthousiasme de faire quelque chose qui ajoute à votre fierté. C'est pour moi un immense plaisir d'écrire vos noms ici, et de vous dédier cette thèse. Aussi dynamiques et enthousiastes que vous êtes, qui sait, un jour, mon nom apparaîtra à son tour sur vos réalisations personnelles, celles qui feront votre plaisir et celui des autres. Je vous aime tous...



## Remerciements

**À mes directeurs de recherche, les docteurs Emmanuel Stip et Mario Beauregard :**

J'ai pu, durant toutes ces années sous votre direction, apprécier vos qualités d'enseignants et de chercheurs; vos qualités humaines et votre générosité scientifique. Veuillez me permettre de vous exprimer ici ma reconnaissance et de vous dire merci pour tout.

**À Messieurs Boualem Mensour et Jean-Maxime Leroux** du laboratoire d'imagerie fonctionnelle de l'hôpital Notre-Dame, pour leur précieuse aide et disponibilité tout au long de ce travail.

## **Introduction**

## Introduction

«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», telle est la définition donnée aux hallucinations par Esquirol en 1838 (cité dans Franck & Thibaut, 2003). Esquirol fut le premier à introduire le mot hallucination dans le champ médical. D'étymologie latine, hallucination vient du mot « *hallucinatio* » qui veut dire divulgation ou délire. Ball a simplifié la définition d'Esquirol en 1890 en parlant de «perception sans objet» (cité dans Franck & Thibaut, 2003 ), et Henry Ey (1973) a rédigé deux volumineux ouvrages qui demeurent toujours des incontournables pour une bonne compréhension sémiologique des hallucinations. Celles-ci se distinguent des illusions par l'absence de tout objet à percevoir, et des obsessions par la conviction qu'a l'halluciné de la réalité de ses perceptions et par le fait que dans l'obsession, ce sont souvent les pensées qui sont en question et non les perceptions (Akins & Dennett, 1986). Cette définition prête à confusion avec l'imagination et le discours intérieur, qui sont aussi des perceptions sans objet. Sedman (1966) a clarifié cette distinction en utilisant des critères d'égosyntonie, d'espace intra- ou extracrânien et de conscience de l'irréalité de l'expérience. Il a également introduit la notion de pseudo-hallucination qui réfère à des hallucinations auditives (HA) qui surviennent dans l'espace intra-crânien. Cette notion de pseudo-hallucination a été ensuite reprise par Kraupl-Taylor (1981) qui l'a enrichie davantage. Par ailleurs, Hoffman et Rapaport (1993) ont montré que beaucoup de patients souffrant d'HA ont de la difficulté à savoir si les "voix" sont sous leur contrôle ou non, et si elles sont en dehors ou en dedans de leur tête. Ces auteurs précisent également que la nature de l'expérience hallucinatoire change selon le cours de maladie, l'humeur des patients et le degré de volonté de ces derniers à en discuter avec le personnel soignant. Quelques hypothèses explicatives ont été avancées depuis longtemps dont certaines demeurent encore actuelles. Citons à ce titre l'hypothèse de Seglas présentée en 1892 (citée dans Franck & Thibaut, 2003) qui stipule

que l'hallucination consiste en une excitation pathologique des centres sensoriels du cortex; et aussi l'hypothèse de Jackson en 1932 (cité dans Franck & Thibaut, 2003) introduisant la notion d'hypofrontalité à l'origine d'une levée de l'inhibition corticale sur les centres sous-corticaux, ce qui résulterait en une hyperactivité de ces derniers laquelle serait susceptible de produire des hallucinations.

Les hallucinations constituent l'un des symptômes les plus fréquents et évidents rencontrés dans la schizophrénie. On les retrouve en effet chez 50% à 80 % (Andreasen & Flaum, 1991; Alpert, 1986 et Nayani & David 1996) des sujets atteints de schizophrénie. Cependant, elles ne sont pas pathognomoniques de la schizophrénie, puisqu'on les rencontre également dans d'autres maladies psychotiques et même parfois chez le sujet normal (Verdoux & Van Os 2002). Bien que les hallucinations peuvent se manifester dans les diverses modalités sensorielles, les HA possèdent le taux d'incidence le plus élevé. Elles peuvent s'exprimer sous forme de bruits, de sons environnementaux, de musique ou de parole. Cependant ce sont les hallucinations verbales auditives (HVA) qui prédominent dans la schizophrénie. Elles se manifestent souvent sous forme de voix qui commentent la pensée ou l'agir du sujet halluciné, ou sous forme d'un discours entre deux ou plusieurs personnes à propos de ce dernier. La voix perçue peut provenir d'une ou de plusieurs personnes, et peut être du même sexe ou de sexe différent de celui du sujet halluciné.

Par ailleurs, les HA surviennent souvent mais non exclusivement lors d'épisodes aigus de schizophrénie ou d'autres psychoses et ces épisodes sont à leur tour habituellement déclenchés par des événements stressants pour le patient. Le contenu verbal des HA est rarement neutre sur le plan émotif, il comporte souvent des mots grossiers, des injures ou des menaces (Falloon et Talbot 1981). Enfin, le contenu verbal des HA est répétitif. En effet, dans environ les deux tiers des cas, le même contenu verbal se répète d'un épisode psychotique à l'autre, et ce même après plusieurs mois ou années de rémission (Nayani & David 1996).

La prédominance du langage dans le contenu des HA a sans doute influencé les chercheurs qui se sont intéressés à ce phénomène. Gould (1948) a été le premier à tenter d'objectiver l'implication du langage dans la psychopathologie des hallucinations auditives. Il a ainsi ouvert une voie nouvelle qui a été empruntée par d'autres (Hoffman & Rapaport, 1993; Frith & Done, 1988 et Dierks et al., 1999). Cependant, ce n'est que récemment que les HA ont reçu une attention particulière et spécifique. Historiquement, les données concernant les HA nous sont parvenues via l'étude globale du syndrome schizophrénique. Cette démarche a eu l'avantage d'intégrer ce symptôme dans le contexte plus englobant de la schizophrénie. Cependant, une telle approche n'a mené qu'à des déductions très approximatives au sujet de la pathophysiologie des HA. Au cours de la dernière décennie, nous avons assisté à la publication d'une série d'études visant l'exploration systématique des HA. Ce nouveau courant constitue un complément indispensable à l'approche antérieure car il permet de mieux comprendre la pathogenèse de la schizophrénie (Strauss, 1993; Liddle & al., 1992; Buchanan & Carpenter 1997 et Chapman & Chapman, 1989). À ce jour, plusieurs types de méthodes ont été utilisées afin d'arriver à une meilleure connaissance et à une compréhension accrue des HA. Ainsi, l'approche épidémiologique permet une meilleure définition de ce phénomène; l'approche neurocognitive permet de jeter un regard nouveau sur sa physiopathologie; et enfin, l'imagerie cérébrale fonctionnelle constitue un outil appréciable et non invasif pour l'étude du substrat neurobiologique des HA. Cet outil remplace avantageusement les moyens invasifs utilisés dans le passé telle que la stimulation électrique du cortex, et complète les données issues de l'étude des déficits chez les cérébrolésés et des troubles sensoriels chez les épileptiques. S'il est encore tôt pour envisager une théorie explicative globale et complète des HA, il est certainement possible d'étudier certains aspects des hallucinations qui pourraient contribuer à bâtir une telle théorie plus tard. À notre avis, l'approche la plus féconde est celle qui tente de faire le lien entre les aspects phénoménologique, cognitif et anatomique fonctionnel des HA.

Sur le plan clinique, plusieurs méthodes thérapeutiques, sous-tendues par des théories différentes rarement prouvées, ont été utilisées à travers les décennies pour

soulager les patients souffrant de la schizophrénie et, en l'occurrence d'hallucinations, mais avec des succès bien mitigés et très partiels. Rappelons à ce titre les thérapies psychanalytique, institutionnelle et systémique ou familiale. L'avènement, il y a un demi siècle, des neuroleptiques a fait naître un nouvel espoir dans le traitement des psychoses et donc des HA. Effectivement, ce fût là une grande avancée scientifique. Cependant, après 50 ans d'usage de plusieurs générations de ces médicaments, on se rend à l'évidence aujourd'hui que de tels traitements ne guérissent pas de la maladie mais permettent une atténuation appréciable des symptômes (Kapur, 2003). En d'autres termes, les patients continuent d'être malades mais deviennent fonctionnels. La résolution des symptômes passe par une résolution des processus psychologiques et cognitifs qui les sous-tendent; les médicaments préparent le terrain à ce processus thérapeutique. Ce fait est très bien illustré dans un récent article publié par Kapur (2003) et intitulé « Psychosis as a state of aberrant salience : A framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia ». Il dit par exemple : « ... antipsychotics only provide a platform (of attenuated salience); the process of symptomatic improvement of delusions requires further psychological and cognitive resolution... ». Mais comment en arriver à cette «psychological and cognitive resolution»? Des approches comme les thérapies cognitives du délire et des hallucinations sont de plus en plus pertinentes et peuvent très bien agir en synergie avec les traitements psychopharmacologiques (Siddle & Turkington, 1999; Fowler et al., 1999 et Scott & Wright, 1999) pour en arriver à cette résolution des difficultés psychologiques et cognitives. Cependant, avant l'application à son plein potentiel de telles techniques, il nous semble nécessaire d'examiner et d'approfondir la connaissance des bases neuropsychologiques explicatives des symptômes observés dans la psychose, en l'occurrence des hallucinations et du délire. La majorité des données expérimentales et cliniques indiquent que les expériences du délire et des hallucinations ont des bases biologiques communes (Musalek et al., 1989 et Liddle, 1987). De nombreuses études qui ont examiné les relations entre les divers symptômes de la schizophrénie ont trouvé que le délire et les hallucinations tendent à être associés mutuellement plus fortement qu'avec le reste des autres symptômes (Liddle, 1987; Andreasen & Flaum, 1991 et Sartorius et al.,

1974). Ceci suggère que ces deux types de symptômes doivent partager des traits dans leur pathophysiologie qui ne le sont pas avec les autres symptômes. Délire et hallucinations entraînent un trouble dans le processus mental impliqué dans l'évaluation de la réalité. Liddle (1996) a désigné ce regroupement par l'expression «syndrome de Distorsion de la Réalité». L'étude des hallucinations pourrait donc constituer une bonne approche à la compréhension de leur psychopathologie mais aussi de celle de la schizophrénie en général.

Pour notre travail de thèse, nous avons fait appel à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) puisque nous avons besoin d'une technique qui permette d'identifier les régions cérébrales qui s'activent lorsque le cerveau est en train de traiter l'information reliée aux HA.

Conscient qu'il est encore trop tôt pour envisager une explication cohérente et globale des HVA, nous avons décidé d'explorer quelques aspects spécifiques de celles-ci. Pour ce faire, nous avons réalisé ce travail en plusieurs parties.

- 1) La première en est une revue de la littérature concernant la psychopathologie des HA. Cette revue rapporte les différentes hypothèses psychopathologiques qui ont été avancées pour expliquer les HA, en fait l'analyse des fondements théoriques et la critique pour en arriver à dégager d'autres pistes plus fécondes pour la compréhension des HA. La réflexion dans cet article tente d'intégrer aux données théoriques les données cliniques et phénoménologiques observées dans la pratique psychiatrique quotidienne. Elle dégage aussi des hypothèses de travail susceptibles de clarifier les liens entre la phénoménologie, la cognition et le substrat neuroanatomique fonctionnel sous-jacent aux HA. Cette revue de la littérature constitue le premier article.

- 2) La deuxième partie est une étude qui porte sur l'implication de l'aire auditive primaire, le gyrus temporal médian et l'aire de Broca dans le traitement des HA. Dans cette étude, nous avons émis l'hypothèse que l'aire de Broca serait activée lors des HA ainsi que l'aire auditive primaire mais pas le gyrus temporal médian. En effet, nous avons prédit qu'une défaillance du gyrus temporal médian allait permettre l'accès à l'aire auditive primaire du discours intérieur généré dans l'aire de Broca. Cette hypothèse est basée sur les deux hypothèses les plus étudiées dans la littérature sur la psychopathologie des hallucinations, celle de Frith et Done (10) à l'effet que les HVA résultent d'un discours intérieur non reconnu par le sujet halluciné comme étant le sien, et celle de Dierks et al. à l'effet que les HVA résultent d'une activité aberrante au niveau de l'aire auditive primaire (Dierks et al., 1999). Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé l'IRMf afin de comparer l'activité cérébrale associée aux HA et à l'écoute d'un discours externe. Cette étude est rapportée dans l'article 2.
- 3) Étant donné les caractéristiques des mots hallucinés comme le fait d'être souvent chargés émotionnellement, d'être déclenchés par des contextes émotionnellement stressants et de demeurer les mêmes d'un épisode psychotique à l'autre, même après de longues périodes de rémission, dans la seconde étude nous avons proposé l'hypothèse suivante : il existerait un lexique verbal qui contient les mots hallucinés. Ce lexique aurait la caractéristique de demeurer présent même pendant les périodes de rémission et de s'ouvrir préférentiellement lorsque le patient est confronté à une situation stressante pour lui, déversant son contenu dans le champ de la conscience. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé une tâche de décision lexicale portant sur des mots hallucinés idiosyncrasiques et des mots témoins. Nous avons cherché à vérifier la vitesse et



l'exactitude avec lesquelles les sujets hallucinés en rémission depuis plus d'une année (qui entendaient lors de leur épisodes psychotiques schizophréniques les mots hallucinés utilisés dans cette tâche) reconnaissent les mots hallucinés. Nous avons prédit que les sujets hallucinés allaient reconnaître plus rapidement les mots hallucinés et qu'ils allaient faire plus d'erreurs de reconnaissance des mots, même en période de rémission, ce qui supporterait notre hypothèse de l'existence d'un lexique verbal spécifique aux mots hallucinés. Cette étude est rapportée dans l'article 3.

- 4) La quatrième partie présente une étude où nous avons cherché à vérifier, à l'aide de l'IRMf, l'effet de l'écoute des mots hallucinés (de façon idiosyncrasique) chez les sujets hallucinés en rémission depuis plus de une année. Nous avons proposé que l'écoute des mots hallucinés allait activer les régions habituellement impliquées dans le traitement cognitif des HVA chez les patients ayant des antécédents d'HVA. Nous avons aussi émis l'hypothèse que les mots hallucinés allaient être associés à une activité accrue au niveau de l'aire auditive primaire et du cortex associé au traitement des émotions chez les patients ayant des antécédents d'HVA (qui ont déjà entendu ces mêmes mots lors de leurs hallucinations) en rémission depuis plus de une année. Nous avons également prédit que des mots non hallucinés, mais appariés aux mots hallucinés au niveau de la longueur, de l'aspect sémantique, de la valence affective, de l'aspect concret ou abstrait et de la fréquence d'usage, ne produiraient pas d'effets comparables. Le but de cette hypothèse était de valider la première étude faite avec une tâche de décision lexicale selon laquelle les mots hallucinés persisteraient au cours des périodes de rémission dans la mémoire formant un lexique spécifique aux mots hallucinés.

- 5) La cinquième et dernière partie de notre travail consiste en une discussion générale et une conclusion globale portant sur les résultats des trois études faisant l'objet de la présente thèse.

**Article 1**

**PSYCHOPATHOLOGIE ET BASES NEUROBIOLOGIQUES DES  
HALLUCINATIONS AUDITIVES DANS LA SCHIZOPHRÉNIE**

**Lahcen Ait Bentaleb M.D ., M. Sc. (1)**

**Emmanuel Stip M.D., M. Sc, CSPQ (2)**

**Mario Beauregard Ph.D. (3)**

- (1) Psychiatre à l'Hôtel-Dieu d'Arthabaska (Centre hospitalier affilié à l'Université de Sherbrooke)**  
**5, rue des Hospitalières, Victoriaville**  
**Quebec, G6T 1G9**  
**(819) 357-6924**
- (2) Psychiatre à l'hôpital L.H. Lafontaine, Professeur agrégé au département de psychiatrie de l'Université de Montréal., Chercheur clinicien du FRSQ au Centre de recherche Fernand Seguin. Professeur invité à l'Université de Colombie Britannique.**
- (3) Chercheur au département de radiologie,**  
**l'Université de Montréal & au Centre de Recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal**

## RÉSUMÉ

Les thérapies cognitives du délire et des hallucinations sont de plus en plus répandues et offrent une complémentarité ou une alternative intéressantes aux médicaments neuroleptiques. Encore faut-il que les thérapies cognitives s'appuient sur une base neuropsychologique explicative. L'étude des symptômes cardinaux de la schizophrénie constitue, de l'avis de plusieurs, la "voie royale" menant à l'élucidation de cette maladie chronique et invalidante qui atteint environ de 0,5% à 1% de la population. Dans cette perspective, les hallucinations auditives constituent l'un des principaux symptômes de la schizophrénie, étant présentes dans 50 % à 80 % des cas. Récemment, les données expérimentales issues de la neuropsychologie cognitive et de l'imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis l'élaboration de plusieurs modèles en rapport avec cette manifestation symptomatique. Le présent article, qui propose une revue de la littérature au sujet de la psychopathologie et des bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie, vise à proposer certaines pistes susceptibles de contribuer à une compréhension accrue de ce phénomène.

## INTRODUCTION

Les thérapies cognitives du délire et des hallucinations sont de plus en plus pertinentes et peuvent très bien agir en synergie avec les traitements psychopharmacologiques (Siddle & Turkington, 1999; Fowler et al., 1999; Scott & Wright 1999)). Cependant, avant l'application à son plein potentiel de telles techniques, il semble nécessaire d'examiner les bases neuropsychologiques explicatives du délire et des hallucinations. La majorité des données expérimentales et cliniques indiquent que les expériences du délire et des hallucinations ont des bases biologiques communes (Musalek et al., 1989, Liddle et al., 1992). De nombreuses études qui ont examiné les relations entre les divers symptômes de la schizophrénie ont trouvé que le délire et les hallucinations tendent à être associées mutuellement plus fortement qu'avec le reste des autres symptômes. Ceci suggère que ces deux types de symptômes doivent partager des traits dans leur pathophysiologie qui ne le sont pas avec les autres symptômes. Délire et hallucinations entraînent un trouble dans le processus mental impliqué dans l'évaluation de la réalité. Liddle (1987) a désigné ce regroupement symptomatique du syndrome de Distorsion de la Réalité. Les hallucinations constituent l'un des symptômes les plus fréquents et évidents rencontrés dans la schizophrénie. On les retrouve en effet chez 50% à 80 % (Andreasen et Flaum, 1991; Alpert, 1986, Sartorius et al., 1974) des sujets atteints de schizophrénie. Bien que celles-ci puissent s'exprimer dans les diverses modalités sensorielles, les hallucinations auditives (HA) possèdent le taux d'incidence le plus élevé. Historiquement, les données concernant les HA nous sont parvenues via l'étude globale du syndrome

schizophrénique. Cette démarche a eu l'avantage d'intégrer ce symptôme dans son contexte. Cependant, une telle approche n'a mené qu'à des déductions très approximatives au sujet de la physiopathologie des HA. Au cours de la dernière décennie, nous avons assisté à la publication d'une série d'études visant l'exploration systématique des HA. Ce nouveau courant constitue un complément indispensable à l'approche antérieure car il permet de mieux comprendre la pathogenèse de la schizophrénie (Buchanan et Carpenter, 1997; Chapman et Chapman, 1989; Liddle, 1996 et Strauss, 1993).

À ce jour, plusieurs types de méthodes ont été utilisées afin d'arriver à une meilleure connaissance et à une compréhension accrue des HA. Ainsi, l'approche épidémiologique permet une meilleure définition de ce phénomène. D'autre part, l'approche neurocognitive permet de jeter un regard nouveau sur la physiopathologie des HA. Enfin, l'imagerie cérébrale fonctionnelle chez des patients hallucinés auditivement, l'étude des phénomènes sensoriels observés chez les cérébrolésés et chez les épileptiques, de même que les études de stimulation cérébrale chez ces derniers fournissent de précieuses indications relativement au substrat neurobiologique sous-tendant les HA.

## **DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES HA DANS LA SCHIZOPHRÉNIE**

Les HA sont classiquement définies comme étant des perceptions auditives sans objet. Elles se distinguent des illusions par l'absence de tout objet à percevoir et des obsessions par la conviction qu'a l'halluciné de la réalité de ses perceptions (Akins et

Dennet, 1986). Cette définition prête à confusion avec l'imagination ou le discours intérieur qui sont aussi des perceptions sans objet. En rapport avec cette question, Sedman (1966) a été l'un des premiers auteurs à proposer une distinction entre les hallucinations verbales et le discours intérieur. Les critères utilisés par Sedman (1966) sont l'égo-syntonie, l'espace subjectif, et la conscience de l'irréalité de l'expérience. Dans ce modèle, les HA seraient non syntones avec l'égo du sujet, elles se produiraient dans l'espace extra-corporel et plus particulièrement, extra-crânien, et s'accompagneraient de l'absence de conscience de l'irréalité de l'expérience. Sedman (1966) distingue aussi deux types d'hallucinations : les vraies hallucinations et les pseudohallucinations. Les premières auraient lieu en dehors de l'espace subjectif du sujet (i.e., extra-personnelles) alors que les secondes se dérouleraient dans l'espace subjectif du sujet (i.e., intra-personnelles). Kraupl-Taylor (1981) a enrichi cette notion de pseudohallucination en en distinguant deux genres: l'une pour laquelle la perception aurait lieu dans l'espace subjectif de l'individu mais qui serait étrangère à celui-ci (i.e., non générée par soi, mais intrapersonnelle), et l'autre pour laquelle la perception surviendrait en dehors de l'espace subjectif de l'individu mais que celui-ci reconnaîtrait comme étant sa propre production (i.e., générée par soi, extrapersonnelle). Dans la même perspective, Hoffman et Rapaport (1993) soulignent que beaucoup de patients souffrant d'HA ont de la difficulté à savoir si les "voix" sont sous leur contrôle ou non, et si elles sont en dehors ou en dedans de leur tête. Ces auteurs précisent également que la nature de l'expérience hallucinatoire change selon le cours de maladie, l'humeur des patients, et le degré de volonté de ces derniers à en discuter avec le personnel soignant.



Indépendamment de leur origine, les HA peuvent s'exprimer sous forme de bruits, de sons environnementaux, de musique ou de paroles. Les paroles constituent le contenu hallucinatoire le plus fréquent. Elles se manifestent souvent sous forme de voix qui commentent la pensée ou l'agir du sujet, ou sous forme d'un discours entre deux ou plusieurs personnes à propos de ce dernier. La voix perçue peut provenir d'une ou de plusieurs personnes, et peut être du même sexe ou de sexe différent de celui du sujet halluciné.

Par ailleurs, les HA surviennent souvent mais non exclusivement lors d'épisodes aigus de schizophrénie ou d'autres psychoses et ces épisodes sont à leur tour habituellement déclenchés par des événements stressants pour le patient. Le contenu verbal des HA est rarement neutre sur le plan émotif, il comporte souvent des mots grossiers, des injures ou des menaces (Falloon et Talbot, 1981 et Hollender et Boszormenyi-Nagi, 1958). Enfin, le contenu verbal des HA est répétitif. En effet, dans environ les deux tiers des cas, le même contenu verbal se répète d'un épisode psychotique à l'autre, et ce même après plusieurs mois ou années de rémission (Nayani et David, 1996).

## **PSYCHOPATHOLOGIE DES H.A**

### **Implication du langage dans les HA**

Les HA ont été associées au langage depuis longtemps, probablement en raison de leur contenu habituellement verbal. Mais c'est surtout depuis la constatation par Gould

(1948) d'une activité péri-orale chez les hallucinés auditifs que la notion d'une association des HA à la production du langage a été introduite dans la littérature psychiatrique. Croyant que cette activité péri-orale s'accompagnait d'une production orale inaudible, Gould (1949) a enregistré, amplifié et comparé cette activité orale au contenu hallucinatoire explicite, pour réaliser que l'activité orale détectée correspondait au contenu hallucinatoire. Cette expérience a été ensuite reproduite par Green et Preston (1981) avec le même résultat. Dans le même contexte, Hoffman (1986) a trouvé une corrélation positive très significative entre la présence de troubles du langage et celle des HA chez les personnes atteintes de schizophrénie. De plus, Penfield et Perot (1963) ont montré que la stimulation électrique des lobes temporaux provoquait, chez certains patients, des expériences sensorielles auditives ressemblant aux HA. Des expériences sensorielles semblables ont également été rapportées chez des sujets souffrant d'épilepsie temporale (Taylor, 1975).

Des anomalies du lobe temporal ont été mises en évidence dans le cadre d'études anatomopathologiques postmortem de cerveaux de schizophrènes et elles ont été corrélées surtout aux symptômes positifs comme les hallucinations. Dans l'une de ces études, Falkai et ses collègues (1995) ont montré une diminution anormale du volume du planum temporal gauche ainsi qu'une augmentation anormale du volume du planum temporal droit. Ces anomalies sont probablement liées à la perte de l'asymétrie hémisphérique des lobes temporaux qui a récemment été démontré in vivo chez les personnes atteintes de schizophrénie à l'aide de la résonance magnétique nucléaire (RMN) (Kleinschmidt et al., 1994; Barta et al., 1997). Ces résultats ne font toutefois pas l'unanimité puisque d'autres études ont plutôt rapporté une perte plus diffuse de substance grise dans le cerveau des

personnes atteintes de schizophrénie (Harvey et al., 1993 et Zipursky et al., 1992). Ces pertes de substance grise seraient antérieures aux manifestations cliniques de la maladie (Gur et al., 1998).

Une autre série d'études, celles-là réalisées via l'imagerie cérébrale fonctionnelle (tomographie par émission de simples photons ou TESP, tomographie par émission de positons ou TEP, résonance magnétique nucléaire fonctionnelle ou RMNf), ont permis de révéler, chez des patients hallucinés auditivement, l'existence d'une corrélation entre l'expérience subjective d'HA chez ces derniers et l'activation d'aires corticales impliquées dans les processus de production (Mc Guire et al., 1993 et Cleghorn et al., 1990) ou de perception (Woodruff et al., 1997; David et al., 1996; Woodruff et al., 1996 et Green, 1994) du langage. Ces études ont mené leurs auteurs à proposer que les HA sont soutenues par les mêmes structures cérébrales que celles impliqués dans l'audition normale et qu'elles pourraient résulter d'un traitement inapproprié du discours intérieur. En effet, plus que tout autre forme de langage, le discours intérieur et les HA possèdent plusieurs points en commun: par exemple, le discours intérieur active les aires de production du langage (Hinke et al., 1993 et Paulesau et al., 1993), au même titre que les HA (Cleghorn et al., 1990; McGuire et al., 1993), et l'activité périorale détectée chez les sujets hallucinés (Gould, 1949) est aussi retrouvée au cours du discours intérieur. Cependant, l'activation de l'aire de production du langage (aire de Broca) n'a été rapportée que dans un nombre fort restreint d'études réalisées grâce à l'imagerie cérébrale fonctionnelle (Silberweig et al., 95; Woodruff et al., 1997). De plus, il a été démontré que la stimulation de l'aire de Broca ne donne lieu à aucune expérience hallucinatoire (Penfield, 1949).

## **Modèles neuropsychologiques des HA**

Plusieurs modèles théoriques visant à expliquer la genèse des HA ont récemment été proposés. Ces modèles comportent tous des forces et des faiblesses et bien qu'aucun ne puisse parvenir à expliquer de façon entièrement satisfaisante les HA, nous croyons néanmoins que ceux-ci ont le mérite d'apporter une contribution significative à la compréhension de ce phénomène et des hallucinations de manière générale.

1. Le modèle de Frith et Done : Frith et Done (1987) proposent que les HA proviennent d'un discours intérieur non reconnu par le sujet halluciné comme étant le sien. Ils ajoutent qu'un lien entre le module de production du langage intérieur et le module de perception de ce langage serait défaillant. Ce lien permettrait chez le sujet non halluciné d'entendre le langage qu'il produit intérieurement. Il permettrait aussi au sujet de comparer ce qu'il entend avec ce qu'il vient de produire (langage intérieur) afin de lui faire réaliser que les deux contenus correspondent l'un à l'autre et qu'il s'agit bien de son propre langage. Étant donné la défaillance de ce lien chez le sujet halluciné, ce dernier ne serait plus en mesure de déduire que ce qu'il entend correspond à ce qu'il vient de produire, ce qui le conduirait à conclure à une origine non interne de ce qu'il entend. Ce modèle repose sur l'hypothèse que le discours intérieur est à l'origine des HA.

Tel que mentionné plus haut, le fait que les sujets hallucinés demeurent souvent capables de reconnaître leur discours intérieur constitue un sérieux écueil pour ce modèle. En outre, celui-ci ne permet pas d'expliquer les HA non verbales.

2. Le modèle de Hofmann et Rapaport : Hoffman et Rapaport (1987) suggèrent que les HA sont associés à un trouble au stade de la planification du langage. Ils postulent que la perception du langage implique parfois les centres langagiers de production. Ce fait serait particulièrement évident quand la clarté du discours entendu est insuffisante. Dans ces circonstances, le sujet fait l'effort de compléter les lacunes en produisant les mots les plus proches de ce qu'il vient d'entendre. L'accès à la production du langage au cours de la perception de stimuli auditifs aboutirait à la production de mots parfois non conformes au contexte et expliquerait la survenue d'HA. Ainsi, les HA (verbales) dériveraient de "mémoires parasites" qui surgiraient au cours de la production du langage et qui interrompraient ce processus de manière épisodique.

Dans une version ultérieure de ce modèle, dans lequel est intégré la notion de "darwinisme neural" (Edelman, 1997), Hoffman et McGlashan (1997) proposent que les HA sont en rapport avec un désordre au niveau de la perception du langage. Dans ce modèle, ces auteurs postulent qu'au cours du développement du système nerveux central, il se produirait un dérèglement en rapport avec le degré d'élimination des synapses, qui ultimement mènerait à la perception de mots sans qu'il n'y ait d'entrée phonologique (phonetic input). La mémoire de travail, fonctionnant comme un lieu où se réunissent temporairement les informations nécessaires au traitement d'une tâche cognitive donnée (Baddeley, 1992), serait sensible à l'élimination exagérée de synapses et serait moins en mesure de répondre à une demande élevée de travail. Ceci résulterait en la survenue d'erreurs cognitives et d'HA. Récemment, Hoffman et ses collègues (1999) ont réalisé une

autre étude afin de confirmer chez un plus grand échantillon les données obtenues lors d'une étude antérieure (Hoffman et Rappaport, 1995) concernant l'altération de la perception de la parole chez les personnes atteintes de schizophrénie et présentant des HA. Les résultats ont montré que ceux-ci, contrairement aux sujets normaux et aux personnes atteintes de schizophrénie mais non hallucinées, faisaient plus d'erreurs de perception de la parole quand la clarté de celle-ci était volontairement embrouillée.

Bien qu'à prime abord fort intéressant, ce modèle, comme le précédent, ne permet ni d'expliquer les HA non verbales ni d'interpréter le lien qui existe parfois entre les HA et d'autres formes d'hallucinations comme les hallucinations visuelles.

3. Le modèle de Bentall (1990) : Ce modèle soutient que les HA dérivent d'un trouble métaperceptuel. Bentall (1990) soutient que la classification des événements en événements réels et imaginaires est une tâche métacognitive. Selon ce modèle, chaque individu disposerait d'un ensemble optimal de critères qui lui permet de discriminer entre les sources internes ou externes des stimuli et les hallucinés auditifs présenteraient un dysfonctionnement de ces critères de classification. Cela aurait pour effet de classer plus souvent les stimuli d'origine interne comme provenant de l'extérieur. Parmi les faits supportant ce modèle, notons les résultats d'une étude effectuée par Bentall et Slade (1985). Cette étude consistait en une tâche de détection du signal qui était embrouillé par un bruit de fond. Lors de cette étude, conformément aux résultats d'une étude effectuée par Mintz et Alpert (1972), les sujets hallucinés auditifs et les sujets prédisposés aux HA détectaient, contrairement au sujets non hallucinés, plus de signal qu'il n'y en avait en réalité. Bentall

(1990) soutient aussi que d'autres facteurs peuvent moduler cette tâche métacognitive tels que le niveau de stimulation corticale, la qualité du stimulus (le rapport signal / bruit de fond), les attentes du sujet, ainsi que d'autres facteurs environnementaux. De tous ces facteurs, la suggestibilité semble jouer le rôle le plus important comme en témoigne les résultats d'une étude menée par Young et al. (1987). Dans cette étude, les hallucinés auditifs ont montré un taux de réponse significativement plus élevé que les témoins pour les suggestions de type hallucinatoire. L'hypothèse de Bentall est aussi supportée par le fait que les HA sont parfois déclenchées par des stimuli environnementaux non significatifs (Frith, 1979) et le fait que les personnes atteintes de schizophrénie prêtent souvent une attention accrue à certains stimuli et en sont très distraits (Pogue-Geile et Oltmanns, 1980; Weilgus et Harvey, 1988). Ces phénomènes ne peuvent s'expliquer par la présence de troubles de l'audition, étant donné qu'aucun trouble de la perception auditive n'a été objectivé chez les personnes atteintes de schizophrénie et hallucinées auditivement (Collicut et Hemsley, 1981).

Le modèle de Bentall possède certaines vertus explicatives dans la mesure où il intègre plusieurs dimensions dont la suggestibilité, les attentes du sujet, le niveau de stimulation corticale et plusieurs autres facteurs. Cependant, ses principales faiblesses proviennent de son degré d'abstraction de même que du fait que les critères de discrimination de la source interne ou externe du signal ne sont pas explicités suffisamment. Parce que les différentes études rapportées pour appuyer ce modèle ont utilisé des stimuli auditifs, il n'est pas certain que ce modèle permette d'expliquer les hallucinations non verbales et non auditives.

4. Le modèle de Akins et Dennet (1986): Ces auteurs proposent que l'imagerie auditive chez les sujets atteints de schizophrénie peut être très active et déborder sous forme d'une perte de contrôle de ce qui est imaginé. Le degré de perte de contrôle de l'imagination déterminerait le statut de ce qui est entendu. Une perte de contrôle totale conduirait aux HA alors qu'une perte de contrôle partielle mènerait au trouble obsessionnel compulsif.

La perte du contrôle du contenu imaginé n'explique toutefois pas toutes les formes d'HA, étant donné que les hallucinés demeurent capables d'imagination normale, même dans la phase active de leur maladie. Cependant, de tous les modèles vus jusqu'ici, il s'agit du seul qui pourrait s'appliquer aux hallucinations non verbales de même qu'à l'ensemble des formes d'hallucination.

5. Le modèle de Cutting (1990): Selon ce modèle, l'hypoactivité de l'hémisphère droit (HD) ferait perdre au langage produit dans l'hémisphère gauche (HG) sa prosodie, laquelle lui permet d'être reconnu comme sien propre par son auteur. La perte de prosodie provoquée par les lésions de l'HD plaide en faveur de cette thèse. Cependant, un certain nombre d'arguments vont à l'encontre de celle-ci, notamment le fait que les anomalies anatomiques observées chez les personnes atteintes de schizophrénie et hallucinées sont habituellement localisées au niveau du lobe temporal gauche plutôt que droit (Falkai et al., 1995 et Barta et al., 1997). Ce modèle demeure aussi incompatible avec le fait qu'en dehors du contenu hallucinatoire, les schizophrènes hallucinés demeurent capables de reconnaître leurs productions langagières comme leur appartenant.



## DISCUSSION

Phénoménologiquement, l'hallucination est concevable comme une disjonction entre présentation et appréhension (Tatossian, 1997) tandis qu'au sens cognitiviste, elle serait une disjonction entre représentation primaire et méta-représentation (Fournier, 1999). D'un point de vue empirique, le cognitivisme tente de dépasser la phénoménologie en essayant de relier les structures cognitives aux mécanismes neurobiologiques (Fournier, 1999). Dans cet esprit, les modèles que nous venons de présenter s'appuient comme nous l'avons vu sur un corpus de données expérimentales et constituent d'intéressantes pistes de recherche. Toutefois, ils demeurent loin de présenter un concept psychopathologique complet et cohérent qui intègre les différents aspects des HA, incluant leur appartenance au discours et récits des patients (Banovic, 1999).

Le traitement cognitif du langage, qu'il soit sous forme de parole ou de discours intérieur, a été largement mis à contribution dans la plupart des modèles cognitifs des HA. Certains auteurs en font même la base de leurs modèles (Frith et Done, 1987; Cutting, 1990 et Hoffman et al., 1987). S'il semble contribuer à expliquer la modalité auditive des hallucinations, il ne permet cependant pas d'expliquer le mécanisme intime des hallucinations elles-mêmes en tant que perceptions sans objet. À ce titre, toutes les hallucinations, qu'elles soient auditives (verbales ou non) ou non auditives (visuelles, olfactives, etc.), doivent avoir en commun un mécanisme qui puisse rendre compte de la perception sans objet indépendamment de la modalité sensorielle. Ce mécanisme peut être considéré comme un mécanisme primaire, auquel s'ajouterait un mécanisme secondaire qui

lui permettrait d'expliquer la modalité sensorielle de l'hallucination. À ce chapitre, l'hypothèse de Silbersweig et de ses collaborateurs (1995), lesquels concluent à l'origine subcorticale des hallucinations et à la nature corticale de leur contenu spécifique (auditif ou visuel), constitue une tentative fort louable de décortiquer ces deux types de mécanismes.

Dans les modèles qui impliquent des lésions "fonctionnelles" (par exemple, rupture du lien entre le module de perception et le module de production du langage dans le modèle de Frith et Done, 1987) ou anatomiques (par exemple, hypoactivité de l'HD dans le modèle de Cutting, 1990) nous devrions logiquement nous attendre à ce que la perturbation produite par ces lésions soit généralisée et constante dans le temps. En d'autres termes, tout discours intérieur doit être non reconnaissable par l'halluciné comme étant le sien et non pas seulement par moments et pour des phrases ou des mots particuliers. Or, les schizophrènes demeurent capables d'imagination et de production de discours intérieur qu'ils reconnaissent comme le leur même lorsqu'ils sont hallucinés.

Dans environ deux tiers des cas (Hill, 1936; Chaturvedi et Sinha 1990; Hoffman, 1991a et 1991b; Kinsbourne, 1990 et Nayani et David, 1996), le contenu hallucinatoire (verbal ou autre) est répétitif et stéréotypé d'un épisode psychotique à l'autre chez le même sujet même si les épisodes sont séparés de plusieurs années. Ceci démontre la primauté de ce contenu et de son traitement cognitif sur le traitement du langage de façon globale. Compte tenu de ceci, et nous plaçant dans la perspective de Frith et Done (1987), il serait à notre avis plus approprié d'investiguer les raisons de la non reconnaissance du contenu verbal spécifique d'une hallucination donnée plutôt que de s'arrêter à la non reconnaissance du discours intérieur de façon globale.

Les HA surviennent habituellement (mais non exclusivement) au cours d'épisodes psychotiques aigus ou au cours d'exacerbations de psychoses chroniques. Sachant que ces situations ont souvent lieu dans des contextes anxiogènes pour les patients, et que le contenu hallucinatoire est rarement neutre sur plan affectif, il y a lieu de faire un certain rapprochement entre le vécu anxiogène des patients et la survenue ou l'aggravation des HA. Malgré son évidence, cet aspect psychologique est très peu intégré dans les modèles présentés plus haut. À ce sujet, il n'est pas un psychiatre qui ne puisse se rappeler d'un ou de plusieurs patients atteints de schizophrénie dont l'exacerbation des hallucinations (et de la maladie en général) a été contrôlée par une gestion efficace du stress (courte hospitalisation, changement de lieu de vie etc.), sans modification de la médication administrée. Cette modulation des hallucinations par les facteurs psychosociaux peut être mise en relation avec la modulation des perceptions par l'attention, laquelle est rapportée dans plusieurs études (Oleary et al., 1996; Woldorff et al., 1993 et Woodruff et al., 1996). Dans ce contexte, il est bien établi que nous percevons plus facilement les stimuli auditifs pour lesquels nous prêtons une attention particulière (par exemple, la mère qui entend la voix de son bébé et le délirant qui entend la voix de son persécuteur). Étant donné que l'implication des événements psychosociaux stressants ne cause pas directement les hallucinations mais en facilite le déclenchement ou l'exacerbation, il est concevable que les sujets hallucinés auditifs présentent une vulnérabilité toute particulière à développer de tels symptômes, ce qui est d'ailleurs tout à fait concordant avec les théories neurodéveloppementales de la schizophrénie (Walker, 1994; Murray, 1994).

## CONCLUSIONS

Les HA à contenu verbal représentent le type le plus fréquent d'hallucinations rencontrées dans la schizophrénie. Si les processus cognitifs associés au langage apportent des éléments valables pour la compréhension de ce genre d'hallucinations, il n'est pas certain que leur puissance explicative soit aussi importante en ce qui concerne les autres types d'hallucinations. En effet, il est essentiel de distinguer entre l'hallucination en tant que perception sans objet et sa modalité sensorielle qui en est l'expression clinique.

Selon nous, les connaissances actuelles ne permettent pas encore de conceptualiser une théorie cohérente susceptible de rendre compte de la pathogénèse et de la physiopathologie des HA. C'est pourquoi il serait important de continuer à explorer certains aspects fondamentaux et élémentaires des HA. Dans cette perspective, le développement d'outils épidémiologiques valides serait un grand atout. Il serait également d'importance d'apporter des précisions au sujet du contenu des HA comme, par exemple, sa répétition d'un épisode psychotique à l'autre, sa relation avec la mémoire à long-terme, et son statut affectif. Des tâches cognitives simples couplées à des mesures de réactivité électrodermale ou bien de métabolisme cérébral peuvent servir de tels buts. Les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont un rôle particulièrement crucial à jouer dans ce schème car elles permettent de cartographier in vivo l'activité du cerveau lors de la réalisation de diverses tâches cognitives ou émotionnelles. Enfin, le concept de vulnérabilité aux hallucinations mérite une attention spéciale en regard des théories neurodéveloppementales de la schizophrénie qui permettront éventuellement de faire le

pont entre les dysfonctions neuropsychologiques d'une part, et les anomalies anatomiques d'autre part. Les techniques de réhabilitation et/ou de remédiation cognitives peuvent s'appuyer sur différentes stratégies pour être efficaces (Stip, 1998; Stip et al. 2000): par exemple, réparer ou soigner les déficits, utiliser des stratégies compensatrices encore saines ou modifier l'environnement. Dans tous les cas, ces stratégies doivent être en concordance avec les fondements neurocognitifs basés sur des modèles fiables. Cet article avait pour but de montrer que la chose est possible mais qu'il reste un long chemin à parcourir sur la " voie de l'étude des voix ".

Remerciements : Ce travail est rendu possible grâce au soutien par des bourses (ES) de la fondation LH Lafontaine et du Fonds de la recherche en santé du Québec.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Akins, K.A. et Dennett, D.C., 1986, Who may I say is calling? *Behavioural and Brain Sciences*, 9, 517-518.

Alpert, A., 1986, Language process and hallucination phenomenology. *Behavioral and Brain Sciences*, 9, 618-519.

Andreasen, N.C. et Flaum, M., 1991, Schizophrenia : the characteristic symptoms. *Schizophrenia bulletin*, 49, 17-27.

Baddeley, A., 1992, Working memory, *Sciences*, 255, 256-259.

Banovic I., 1999. Une étude préliminaire sur le repérage des voix dans le discours grace à des marqueurs de localisation dans le temps, dans l'espace et des marqueurs de polyphonie. *Annales médico-psychologiques*. 157,9 :650-654.

Barta, P.E., Pearlson, G.D., Brill II, L.B., Royall. R., McGilchrist, I.K.; Pulver, A.E., Powers, R.E., Casanova, M.F., Tien, A.Y., Frangou, S. et Petty, R.G., 1997, Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities, *American Journal of Psychiatry*, 154, 661-667.

Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E., Richards, S.S., et Tune, L.E., 1990, Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 117, 1457-1462.

- Bentall, R.P. et Slade, P.D., 1985, Reality testing and auditory hallucinations. *British Journal of clinical psychology*, 24, 159-169.
- Buchanan, R.W. et Carpenter, W.T., 1997, Neuroanatomies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 367-372.
- Chapman, L.J. et Chapman, J.P., 1989, Strategies for resolving heterogeneity of schizophrenics and their relatives using cognitive measures. *Journal of Abnormal psychology*, 98, 357-366.
- Chaturvedi, S. et Sinha, V., 1990, Recurrence of hallucinations in consecutive episodes of schizophrenia and affective disorder, *Schizophrenia Research*, 3, 103-106.
- Cleghorn, J.M., carnett, E.S., Nahmias, C. et al., (1990). Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157, 562-570.
- Collicut, J.R. et Hemsley, D.R., 1981, A psychophysical investigation of auditory functioning in schizophrenia, *British Journal of Clinical Psychology*, 20, 199-204.
- Cutting, J., 1990, *The right cerebral hemisphere and psychotic disorders*, Oxford University Press, Oxford.
- David, A.S., Woodruff, P.W.R., Howard, R., Mellers, J.D.C., Brammer, M., Bullmore, E., Wright, I., Andrew, C. et Williams, S.C.R., 1996, Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *NeuroReport*, 7, 932-936.
- David, A.S., 1990, Insight and psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 156, 798-808.

Edelman, G.M., 1987, *Neural darwinisme*, Basic books, New York.

Falkai, P., Bogerts, B., Schneider, T., Greve, B., Pfeiffer, U., Pilz, K., Gonsiorczyk, C., Majtenyi, C., et Ovary, I., 1995, Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study, *Schizophrenia research*, 14, 161-176.

Fowler D, Garety P, Kuipers E., 1999. Thérapie cognitive comportementale des psychoses. *Santé Mentale au Québec*. 25,1 :61-88.

Fournier A. 1999. L'hallucination entre phénoménologie et cognitivisme. *Annales Médico-psychologiques*. 157, 9: 647-650.

Frith, C.D., 1979, Consciousness, information processing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 134, 225-235.

Frith, C.D. et Done, D.J., 1988, Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 153, 437-443.

Gould, L.N., 1949, Auditory hallucinations and subvocal speech. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 109, 418-427.

Gould, L.N., 1948, Verbal hallucinations and activity of vocal musculature, *American Journal of Psychiatry*, 105, 367-372.

Green, M.F., Hugdahl, K. et Mitchell, S., 1994, Dichotic listening during auditory hallucinations in patients with schizophrenia, *American Journal of Psychiatry*, 151, 357-362.



- Green, P. et Preston, M., 1981, Reinforcement of vocal correlates of auditory hallucinations by auditory feedback: A case study. *British Journal of Psychiatry*, 139, 204-208.
- Gur, L.E., Cowell, P., Turetsky, B.I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W. et Gur, R.C., 1998, A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 55, 145-152.
- Harvey, I., Ron, M.A., Du Bouley, G., Wicks, D., Lewis, S.W., et Murray, R.M., 1993, Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging, *Psychological Medicine*, 23, 591-604.
- Hill, J.M., 1936, Hallucinations in psychosis, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 83, 402-421.
- Hinke, R.M., Hu, X., Stillman, A.E., Kim, S.G., Merkle, H., Salmi, R. et Ugurbil, K., 1993, Functional magnetic resonance imaging of Brocas area during internal speech, *NeuroReport*, 4, 675-678.
- Hoffman, R.E., 1991a, The mechanism of positive symptoms in schizophrenia, *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 33-34.
- Hoffman, R.E., 1991b, The Duphar lecture: on the etiology of alien, non self attributes of schizophrenic "voices", *Psychopathology*, 24, 335-343.
- Hoffman, R.E. et Rapaport, J., 1993, A psycholinguistic study of auditory/verbal hallucinations: Preliminary finding in: David, A.S, and Cutting, J.C., ed., *The neuropsychology of schizophrenia. Brain damage, behaviour and cognition series*, LEA Laerence Erlbaum associates, publishers. Hillsdale (USA).

- Hoffman, R.E., Rapaport, J., Ameli, R., McGlashan, T.H., Harcherik, D., Servan-Schreiber, D., 1995, A neural network model of hallucinated voices and associated speech perception impairment in schizophrenic patients, *Journal of cognitive neuroscience*, 7, 479-496.
- Hoffman, R.E., 1986, Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia, *Behavioural and Brain Sciences*, 9, 503-548.
- Kinsbourne, M., 1990, Voiced images, imagined voices. *Biological Psychiatry*, 27, 811-812.
- Kleinschmidt, A., Falkai, P., Huang, Y., Schneider, T., Furst, G., Steinmetz, H., 1994, In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 9-18.
- Kraupl-Taylor, F., 1981, On pseudo-hallucinations, *Psychological Medicine*, 11, 26-279.
- Liddle PF. 1987. The symptoms of chronic schizophrenia.: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*. 151:145-157.
- Liddle, P.F., 1996, Functional imaging-schizophrenia, *British Medical Bulletin*, 52, 486-494.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Jones T, Hirsch SR, Frackowiak RSJ. 1992. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 160:179-186.
- McGuire, P.K., Shah, G.M.S. et Murray, R.M., 1993, Increased blood flow in Brocas area during auditory hallucinations in schizophrenia, *Lancet*, 342, 703-706.

- Mintz, S., et Alpert, M., 1972, Imagery vividness, reality testing and schizophrenic hallucinations, *Journal of Abnormal Psychology*, 79, 310-316.
- Murray, R.M., 1994, Neurodevelopmental schizophrenia : the rediscovery of dementia praecox, *British Journal of Psychiatry*, 165, 6-12.
- Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, Nutzinger D, Strobl R, Lesch OM. 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. *Comp Psychiat* 30:99-108.
- Nayani, T.H. et David, A.S., 1996, The auditory hallucinations: a phenomenological survey, *Psychological Medicine*, 26, 177-189.
- Oleary, D.S., Andreasen, N.C., Hurtig, R.R., Kesler, M.L., Rogers, M., Arndt, S., Cizadlo, T., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Kirchner, P.T. et Hichwa, R.D., 1996, Auditory attentional deficits in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 53, 633-641.
- Paulesu, E., Frith, C.D., et Frackowiack, R.S.J., 1993, The neural correlates of the verbal component of working memory, *Nature*, 362, 342-344.
- Penfield, W. et Perot, P., 1963, The brains record of auditory and visual experience : A final summary and conclusion, *Brain*, 86, 595-696.
- Pogue-Geile, M.F., et Oltmanns, T.F., 1980, Sentence perception and distractibility in schizophrenic, manic and depressed patients. *Journal of Abnormal Psychology*, 89, 115-124.

Sartorius, N., Shopiro, R. and Jablonsky, A., 1974, The international pilot study of schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 1, 21-35.

Scott J, Wright JH. 1999. Thérapie cognitive des troubles mentaux graves et persistants. *Santé Mentale au Québec*. 25,1 :89-100.

Sedman, G., 1966, Inner voices: Phenomenological and clinical aspects, *British Journal of Psychiatry*, 112, 485-490.

Siddle R, Turkington . 1999. De la formulation de cas à la prévention de rechute : une théorie cognitive systématique de la schizophrénie. *Santé Mentale au Québec*. 25,1 :39-60.

Stip E. 1998. Rehabilitation, Cognition and Schizophrenia, *Bulletin CPA*. 30;6:167-169

Stip E, Lussier I, Babai M, Briand C, Léger C. 2000. Schizophrénie : comprendre le déficit mnésique avant la remédiation cognitive. *Journal de Thérapie cognitive et comportementale*. In press.

Strauss, M.E., 1993, Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia, *schizophrenia bulletin*, 19, 215-231.

Taylor, D.C., 1975, Factors influencing the occurrence of schizophrenia like psychoses in patients with temporal lobe epilepsy, *Psychological Medicine*, 5, 249-254.

Walker, E.F., 1994, Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 2, 453-480.

Weilgus, M.S. et Harvey, P.D., 1988, Dichotic listening and recall in schizophrenia and mania, *Schizophrenia Bulletin*, 14, 689-700.

Woldorf, M.G., Gallen, C.C., Hampson, S.A., Hillyard, S.A., Pantev, C., Sobel, D. et Bloom, F.E., 1993, Modulation of early sensory processing in human auditory cortex during auditory selective attention, *Neurobiology*, 90, 8722-8726.

Woodruff, P.W.R., Benson, R.R., Bandettini, P.A., Kwong, K.K., Howard, R.J., Talavage, T., Belliveau, J. et Rosen, B., 1996, Modulation of auditory and visual cortex by selective attention is modality-dependent, *NeuroReport*, 7, 1909-1913.

Woodruff, P.W.R., Wright, I.C., Bullmore, E.T., Brammer, M., Howard, R.J., Williams, S.C.R., Shapleske, J., Rossel, S., David, A.S., McGuire, P.K. et Murray, R., 1997, Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study, *American Journal of Psychiatry*, 154, 1676-1682.

Young, H.F., Bentall, R.P., Slade, P.D. et Dewey, M.E., 1987, The role of brief instructions and suggestibility in the elicitation of auditory hallucinations in normal and psychiatric subjects, *Journal of Nervous and mental disease*, 175, 41-48.

Zipursky, R.B., Lim, K.O., Sullivan, E.V., Brown, B.W. et Pfefferbaum, A., 1992, Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 49, 195-205.

**Article 2**

**CEREBRAL ACTIVITY ASSOCIATED WITH AUDITORY VERBAL  
HALLUCINATIONS: A FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
SINGLE CASE STUDY**

**Lahcen Ait Bentaleb, M.D., M. Sc.  
Fernand-Seguin Research Center  
Louis-H. Lafontaine Hospital**

**Mario Beauregard, Ph. D.  
University of Montreal  
Centre Hospitalier Universitaire de Montréal  
(CHUM)**

**Peter Liddle, M.D.  
University of British Columbia**

**Emmanuel Stip M.D., M. Sc.  
University of Montreal  
Fernand-Seguin Research Center  
Louis-H. Lafontaine Hospital  
University of British Columbia**

**Address for correspondence and reprint request: 7331, Hochelaga, Montréal, H1N 3V2,  
Québec**

**Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations: a functional magnetic resonance imaging single case study.**

Among the many theories that have been advanced to explain the mechanism by which auditory verbal hallucinations (AVH) arise, two that have received a degree of empirical support are the hypothesis that AVH arise from misinterpreted inner speech; and the proposal that they arise from aberrant activation of auditory cortex. To test these two alternative hypotheses, we have taken advantage of a very interesting and rare case of schizophrenia with continuous auditory verbal hallucinations that disappear when she listens to a loud external speech. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has then been used to measure brain activity in temporal and inferior frontal regions during the experience of AVH and during the experience of listening to an external speech. Results have shown that the experience of AVH has been associated with an increased metabolic activity in the left primary auditory cortex (PAC) and in the right middle temporal gyrus (MTG), pointing out a possible interaction between the MTG and the PAC in AVH. They also suggest that the two tested hypotheses are rather complementary. Because of it's a single case study and because of the interference of the fMRI noise, potential limitations to the generalization of our results are discussed.

Key words: Auditory verbal hallucinations, schizophrenia, functional magnetic resonance imaging, primary auditory corte



Auditory verbal hallucinations are one of the most characteristic symptoms of schizophrenia, but the mechanism by which they arise remains uncertain. Among the many theories that have been advanced<sup>1</sup>, two that have received a degree of empirical support are the hypothesis that AVH arise from misinterpreted inner speech<sup>2,3</sup>; and the proposal that they arise from aberrant activation of auditory cortex<sup>4</sup>.

The hypothesis that auditory hallucinations arise from misinterpreted inner speech is supported by the observation that they are sometimes associated with perivocal movements<sup>5,6</sup>. In a single-case study, Dooley and George<sup>7</sup> found that peri-oral activity seen during AVH was related to inner speech. Inner speech generation activates Broca's area<sup>8,9</sup>, a brain region known to be crucially involved in language production. Several neuroimaging studies have reported activation of Broca's area during auditory hallucinations<sup>10,11</sup>. Furthermore, a corpus of data reported by McGuire et al<sup>12</sup> regarding self-monitoring and its relationship to AVH also supports the hypothesis of misrecognition of inner speech and points out the role of the left MTG in the recognition of self generated speech. However, several neuroimaging studies have failed to observe activation of Broca's area<sup>3,13,14</sup>, although not all of these studies examined specifically this region. While this failure might reflect a type 2 statistical error, it nonetheless casts doubt on the inner speech hypothesis. In the same vein, results from a recent study conducted by Evans et al<sup>15</sup> suggest that inner speech and AVH are not linked in a simplistic or direct way. On the other hand, regarding the hypothesis of aberrant activity in auditory cortex, Dierks et al<sup>4</sup> have shown an activation of the PAC while patients were experiencing AVH. They then posited that it

might be this abnormal occurrence of activity in the PAC that lends the quality of a real sound to the experience, leading to the misinterpretation of its source as external.

In the present study we have used fMRI in order to test the above two alternative hypotheses in a female schizophrenic patient who experiences continuous AVH. We have hypothesized that inner speech might be misinterpreted as alien voice because it abnormally reaches the PAC during AVH. And the access to the PAC would be in its turn caused by an abnormal functioning of the left MTG. In accordance with this hypothesis, we have predicted a priori that the occurrence of AVH would be associated with an increased metabolic activity in the left PAC and in the Broca's area but not in the left MTG.

## **Methods and Materials**

### **Subjects**

Two right-handed female subjects have been examined for this study, subject D.T. and a normal control subject. These subjects were matched for age (36 years) and level of education (high school). Subject D.T. has been suffering from a paranoid schizophrenia according to the criteria of DSM IV<sup>16</sup> for a period of 10 years and receiving an antipsychotic treatment (200 mg of IM Depot Clopenthixol every 15 days) at the time of this study. When at home, she usually abolished her AVH by turning up the volume of her radio or TV set. Taking advantage of this fact, we made sure, three weeks before the beginning of this study, that listening to a pre-recorded loud speech completely inhibited her AVH. This being confirmed, subject D.T was then trained to recognize and to report

the onset and the end of her AVH. The content of these AVH mostly consisted of a single voice commenting on her behaviour and sometimes ordering her to accomplish some acts. At times, however, subject D.T. heard the voices of several people talking to each other.

### Experimental design

A single scanning run was conducted. This run consisted of five 60 s epochs. Each epoch comprised two 30 s blocks: in one of these blocks, the subjects were listening to the noise generated by the fMRI scanner (experimental condition). Prior to scanning, we verified that this noise did not prevent subject D.T. from experiencing AVH; in the other block, the subjects were listening, binaurally via headphones, to an external speech (e.g., a pre-recorded speech) (control condition). To make sure that subject D.T. was indeed actually hallucinating during each of the blocks pertaining to the experimental condition, she was asked to press a button once to confirm the onset of an episode of AVH and twice to confirm its end.

### Image acquisition and scanning

Scanning was performed on a 1.5 Tesla (T) system (Magnetom Vision, Siemens Electric Erlangen). Twenty six slices (5 mm thick) were acquired every 6 s in an inclined axial plane, aligned with the AC-PC axis, and covering all the brain. The T2\* weighted functional images were acquired using an echo-planar (EPI) pulse sequence (TR = 6 s, TE = 54 ms, Flip = 90°, FOV = 215 mm, Matrix = 128 x 128). Following functional scanning, structural data were obtained via T1-weighted 3 D volume acquisition obtained using a

gradient echo pulse sequence (TR = 9,7 ms, TE = 4 ms, Flip = 12°, FOV = 250 mm, Matrix = 256 x 256).

### Image analysis

Data analysis was carried out with the Statistical Parametric Mapping software (SPM 99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK). Images were realigned to correct for artifacts due to small head movements and normalized into an MRI stereotactic (Talairach) space. They were then convolved in space with a three-dimensional isotropic gaussian kernel (8 mm FWHM) to improve the signal-to-noise ratio. For statistical analysis, the time series of the images were correlated with the delayed box-car function which approximates the activation patterns and a linear model for autocorrelated observations was applied voxelwise. Regional specific effects were assessed in terms of t-values. Since we had predicted in patient D.T activation in the auditory cortical areas of the temporal lobes and in the Broca's area, a directed regional search was carried out using the Worsley's small volume correction within 3 boxes, with each side at 60 mm, located at 58, -16, 8; -58, -16, 8 and 44, 12, 13. The threshold for significance within these areas was set at  $p \leq 5\%$  corrected for multiple comparisons.

## Results

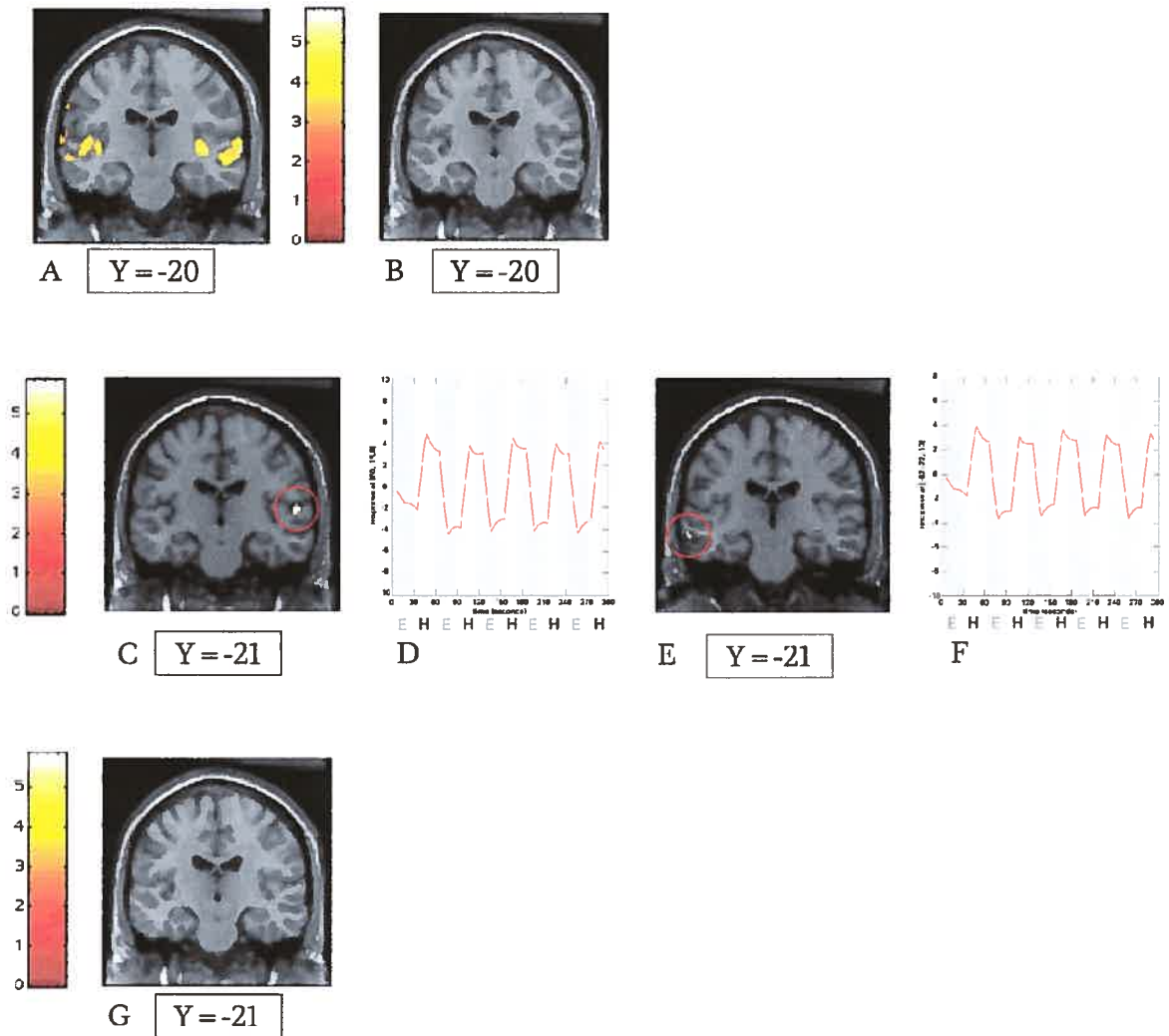
### Subjective experience of AVH

In an interview immediately following the end of the scanning session, subject D.T confirmed the presence of AVH during all the blocks pertaining to the experimental condition and their extinction during listening to external speech.

### fMRI results

In subject D.T.: When the brain activity measured during the control condition (i.e., listening to an external speech) was subtracted from that measured during the experimental condition (i.e., AVH) significant blood oxygenation level dependent (BOLD) signal increases were detected in the left superior temporal gyrus (Brodmann area - BA 41) (52 -21 6) ( $z = 4.96$ ;  $p \leq 0.042$ ) (Fig. I-C) and in the right middle temporal gyrus (BA 21) (-55 -25 -10) ( $z = 4.96$ ;  $p \leq 0.027$ ) (Fig. I-E). No significant activation was seen in the Broca's area. Interestingly, the time course analysis of these two clusters of voxels showed a striking correlation between the increase of the BOLD signal at the beginning of the blocks pertaining to the experimental condition and the return of the BOLD signal to baseline levels immediately at the end of these blocks (Fig. I-D and Fig. I-F). When the brain activity measured during the experimental condition was subtracted from that measured during the control condition, no BOLD signal increases were seen in the areas of interest (Fig. G).

In the normal control subject: When the brain activity measured during the experimental condition was subtracted from that measured during the control condition, significant activation was observed in (Fig. 1A) the right middle temporal gyrus (BA 21) (-57 -34 -1) ( $z = 7.06$ ); the right superior temporal gyrus (BA 22) (-48 6 -9) ( $z = 5.46$ ); the left middle temporal gyrus (BA 21) (60 -30 -12) ( $z = 7.36$ ); the left superior temporal gyrus (BA 38) (46 14 -11) ( $z = 4.83$ ); and the left inferior temporal gyrus (BA 20) (46 -14 -20) ( $z = 4.46$ ). (all peaks at  $p \leq 0.0001$ ). In addition, when the brain activity measured during the control condition was subtracted from that measured during the experimental condition, no significant activation was seen either in the temporal lobes or in the left inferior frontal gyrus (Fig. 1B).



**Fig 1:** in normal control subject: coronal statistical map showing bilateral activation of auditory cortex during listening to external speech (subtraction of brain activity associated with listening to the noise produced by fMRI machine from that associated with listening to an external speech and the noise of the fMRI machine) (A); Absence of activation in the auditory cortex and in the inferior frontal lobe when the brain activity associated with listening to external speech and the noise produced by fMRI machine was subtracted from that associated with listening to the noise of fMRI machine (B).

In the auditory hallucinating patient (patient D.T.): the subtraction of brain activity associated with listening to external speech and fMRI machine noise from that associated with experiencing AVH and fMRI machine noise revealed a significant activation of the left superior temporal gyrus (primary auditory cortex - BA 41) (C) and of the right middle temporal gyrus (auditory association cortex – BA 21) (E). The time courses of the BOLD signal increases for coronal statistical maps depicted in (C) and (E) are presented in (D) and (F), respectively. When the brain activity associated with experiencing AVH and listening to the fMRI machine noise was subtracted from that associated with listening to external speech and the noise of fMRI machine, neither in the auditory cortex nor in the inferior frontal lobe was any activation evidenced (G).

## **Discussion**

The main findings of this study were, that in the "absence of external speech" the hallucinating subject showed elevated activation of the left superior temporal gyrus (STG) and right MTG compared to a matched control subject, and that, "listening to external speech" was associated with bilateral activation of a range of temporal cortical areas in the control but not hallucinating subject. While listening to the external speech was associated with significant activation of the temporal lobes bilaterally in the control subject, it was associated with no activation of these lobes in patient D.T. This indicates that the areas activated by normal speech are also activated by the experience of AVH. Hence confirming that experiencing AVH and listening to external speech might be subserved by some common neurological substrates as suggested by many authors<sup>16,17,18</sup>. On the contrary, the absence of external speech was correlated with significant activity in the left PAC and in the right MTG in hallucinating patient, but with no activity of the temporal lobes in the control subject. Given that the patient reported hearing voices during the absence of external speech, this finding indicates even greater activity in the left PAC and the right MTG during hallucinations than during external speech. The greater activity of the left PAC might be due to a greater attention to the strange content of AVH than to the external speech. However, it does not explain the asymmetry of the two hemispheres. The activity found in the right MTG is consistent with the finding of Mc Guire et al<sup>12</sup> regarding the involvement of the MTG in self-monitoring. The right MTG is probably less dysfunctional than the left one in our patient leading to a better monitoring of the source



of the stimuli. In concordance with the finding of Dierks et al<sup>4</sup> regarding the PAC and that of McGuire et al<sup>12</sup> regarding MTG, our finding that the MTG and the PAC are not activated in the same hemisphere supports our hypothesized interaction between the MTG and the PAC. Indeed, we postulated that a defective MTG (in hallucinating patients) might permit access of internal speech to the PAC. This in turn might lend the quality of a real voice to the inner speech. On the other hand, the failure to activate Broca's area in the hallucinating patient during the absence of external speech is not consistent with our hypothesis that AVH arises through a misidentified internal speech. However, we can't reject the possibility of a type 2 statistical error. Nonetheless, our failure to find activation of Broca's area is consistent with the observations of Silbersweig et al<sup>13</sup> and Woodruff et al<sup>14</sup>.

Potential limitations (clinical and technical) to the generalization of our results must be considered. First, our study is a single case study. Although a single case study has some limitations, it is reasonable to adopt this approach with this particular problem. It's so rare to find a patient permitting to capture AVH as interestingly. Indeed patient D.T. had many features present all together: she was continuously hallucinating, her hallucinations were inhibited by loud external speech and she was able to recognize the onset and the end of her AVH. Valuable lessons about the dysfunctional brain can be learned not only « from statistical analysis involving large numbers of patients » but also from study of « those who believe that doing the right kind of experiments on the right patients, even a single case patient, can yield much more information » as emphasized by Ramachadran<sup>20</sup>. Furthermore, three types of study design have been employed to determine the relationships between hallucinations and pattern of cerebral activity: (i) determination of correlations between

symptoms and regional cerebral blood flow (rCBF) across patients; (ii) comparison of rCBF in the presence and absence of symptoms within patients; (iii) determination of correlations between symptoms and rCBF within patients<sup>19</sup>. Using one of these designs, further investigation of the relationship between activity in the MTG and the PAC during auditory hallucinations is warranted. Second, our findings are the product of a series of contrasts involving subtracting a control condition (scanner noise + external speech) from an experimental condition (scanner noise) and vice versa. Thus, we assume that any cortical activity due to the scanner noise, external speech and AVHs can be independently partitioned off in both subjects. Consequently, interpretation of the results is dependent on the following assumptions:

- a) that the cortical activity associated with AVHs is present during the experimental condition and "inhibited" during the control condition.
- b) that the presence of AVHs and/or external speech in addition to scanner noise does not result in an interaction effect between stimulus and scanner noise that is not accounted for in our interpretation of the results. There is compelling evidence that the introduction of some form of auditory stimuli to background MR scanner noise results in a complex pattern of interaction in the temporal cortex<sup>21,22,23</sup>. However, there is also evidence that the distribution of activation within individual subjects is relatively constant across several iterations of the scanner noise stimulus<sup>23</sup>. While violation of these assumptions does not invalidate our results we should carefully mention that interpretation of these results is dependent on these assumptions. For

example, can we be 100% sure that the cortical activity related to AVHs simply dissipates when external speech is played? In addition, as with all fMRI studies of auditory processing there is the potential problem of reduced signal in the auditory cortex due to the background scanner noise<sup>24</sup>. We should also mention the possibility that we failed to find more extensive activation of the left temporal cortex because of the complication of background scanner noise.

To date, our results suggest that the two hypotheses of defective internal monitoring and of aberrant activation of PAC are not mutually exclusive. Rather, they suggest that defective internal monitoring in the left hemisphere is associated with aberrant activation of PAC. To the best of our knowledge, this is the first time that clinicians have attempted to investigate the neural correlates of auditory verbal hallucinations in this manner. This is due to the very peculiar clinical characteristics of DT who kindly accepted to be investigated as a single case.

## References

1. Ait Bentaleb L, Stip E, Beaugard M. Psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie. *Santé mentale au Québec* 2000; **25**: 241-257.
2. Frith CD, Done DJ. *Towards a neuropsychology of schizophrenia*. *Brit J Psychiat* 1988; **153**: 437-443.
3. David AS. The neuropsychology of auditory-verbal hallucinations. In: David A, Cutting J, ed. *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove. Laurence Erlbaum Associates, 1994:269-312.
4. Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, *et al*. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 1999; **22**: 615-621.
5. Gould LN. Auditory hallucinations and subvocal speech. *J Nerv Ment Dis* 1949; **109**: 418-427.
6. Green P, Preston M. Reinforcement of vocal correlates of auditory hallucinations by auditory feedback: A case study. *Brit J Psychiat* 1981; **139**: 204-208.
7. Dooley, C, George, RE. A single case study illustrating the reduction in subvocalisation and electromyography. *Behavioural psychotherapy* 1988; **16**: 231-240.
8. Hinke RM, Hu X, Stillman AE *et al*. Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech. *Neuroreport* 1993; **4**: 675-678.
9. Shergill SS, Bullmore E, Simmons A *et al*. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 1691-1693.
10. Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C *et al*. Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *Brit J Psychiat* 1990; **157**: 562-570.
11. McGuire PK, Shah GMS, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993; **342**: 703-706.
12. McGuire PK, Silbersweig DA, Frith CD. Functional neuroanatomy of self monitoring. *Brain* 1996; **119**: 907-917.
13. Silbersweig DA, Stern E, Frith CD *et al*. A functional neuroanatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; **378**: 176-179.
14. Woodruff PWR, Wright IC, Bullmore ET, *et al*. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiat*, 1997; **154**: 1676-1682.
15. Evans CL, McGuire PK, David AS. Is auditory imagery defective in patients with auditory hallucinations? *Psychological medicine* 2000; **30**: 137-148.

16. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington D.C. : American Psychiatric Association. 1994
17. Barta PE, Pearlson GD, Powers RE *et al.* Planum temporal asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *American journal of psychiatry.* 1997; **154**: 661-667.
18. Barta PE, Pearlson GD, Powers RE *et al.* Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. 1990; *American journal of psychiatry* 1990; **117**: 1457-1462.
19. Liddle P. Functional brain imaging of schizophrenia. In *The Psychopharmacology of schizophrenia.* Reveley MA & Deakin JFW eds. Arnold, London 200.109-130.
20. Ramachadran VS, Blakeslee S. *Phantoms in the Brain.* William morrow and Co.. new York. 1998.
21. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Van Kylen J, et al. Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Magnetic resonance in medicine.* 1998, **39**, 410-416.
22. Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, et al. "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. *Hum Brain Mapp* 1999; **7**:213-23.
23. Ulmer JL, Biswal BB, Zerrin Yetkin F. et al. Cortical Activation Response to Acoustic Echo Planar Scanner Noise. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 1998, **22**: 111-119.
24. Shah NJ, Jancke L, Grosse-Ruyken ML, et al. Influence of acoustic masking noise in fMRI of the auditory cortex during phonetic discrimination. *J Magn Reson Imaging* 1999, **9**:19-25.

**Article 3**

**Traitement cognitif du contenu verbal halluciné : tâche de décision lexicale**

**Lahcen Ait Bentaleb M.D., M.Sc. (1)**

**Emmanuel Stip M.D., M. Sc, CSPQ (2)**

**Mario Beauregard Ph.D. (3)**

- 1) **Psychiatre à l'hôpital Louis-H. Lafontaine et chercheur associé au centre de recherche Fernand Seguin.**
- 2) **Psychiatre à l'hôpital L.H. Lafontaine, Professeur agrégé au département de psychiatrie de l'Université de Montréal., Chercheur clinicien du FRSQ au Centre de recherche Fernand Seguin. Professeur invité à l'Université de Colombie Britannique.**
- 3) **Chercheur au département de radiologie du centre hospitalier de l'Université de Montréal & au Centre de Recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal.**

Mots clés : hallucinations, cognition, schizophrénie.

**Adresse de correspondance**

Emmanuel Stip - courriel : [REDACTED]  
Centre de recherche Fernand-Seguin  
7331, rue Hochelaga  
Montréal (Québec) H1N 3V2 Canada

## RÉSUMÉ

La psychopathologie des hallucinations verbales auditives bénéficie encore d'un champ expérimental et théorique productif. L'hypothèse d'un discours intérieur non reconnu comme sien par le sujet halluciné et l'hypothèse d'une activité aberrante accédant à l'aire auditive primaire pour expliquer la genèse des hallucinations auditives demeurent les deux hypothèses les plus étudiées actuellement. Dans la plupart des cas, le contenu verbal des hallucinations auditives demeure le même d'un épisode psychotique à l'autre même si les deux épisodes sont séparés d'une longue période de rémission. Nous émettons l'hypothèse que le contenu verbal des hallucinations auditives demeure présent à un niveau infraclinique même durant les périodes de rémission totale des hallucinations et serait réactivé rapidement lors d'évènements stressants pour le sujet. Nous suggérons aussi, que les deux hypothèses psychopathologiques ci dessus s'appliquent préférentiellement à ce contenu verbal spécifique. Dans cette étude, nous avons utilisé une tâche de décision lexicale, pour tester cette hypothèse. Le résultat montre que même en période de rémission totale, les patients reconnaissent plus rapidement les mots qu'ils entendaient lorsqu'ils étaient hallucinés que ceux qui n'ont jamais fait partie de leur hallucinations. Ceci permet d'évoquer la possibilité de la persistance de ce matériel halluciné à un niveau infra clinique même pendant les périodes de rémission. Ce qui du même coup soulève la possibilité d'un lexique spécifique aux mots hallucinés.



## INTRODUCTION

L'admirable traité des hallucinations de Henri Ey a 30 ans cette année[1]. Cet incontournable ouvrage demeure essentiel pour la compréhension de la sémiologie des psychoses. Les hallucinations constituent l'un des symptômes les plus fréquents et évidents rencontrés dans la schizophrénie. On les retrouve en effet chez 50% à 80 % [2-4] des sujets atteints de schizophrénie. Bien que celles-ci puissent s'exprimer dans les diverses modalités sensorielles, les hallucinations auditives (HA) possèdent le taux d'incidence le plus élevé. Et de ces hallucinations auditives, les hallucinations accoustico-verbales (HAV) sont encore les plus fréquentes dans la schizophrénie.

Les HAV sont classiquement définies comme étant des perceptions auditives sans objet. Elles se distinguent des illusions par l'absence de tout objet à percevoir et des obsessions par la conviction qu'a l'halluciné de la réalité de ses perceptions [5]. Cette définition prête à confusion avec l'imagination ou le discours intérieur qui sont aussi des perceptions sans objet mais qui demeurent sous le contrôle du patient (voir [6] pour détails).

Les HAV surviennent souvent mais non exclusivement lors d'épisodes aigus de schizophrénie ou d'autres psychoses et ces épisodes sont à leur tour habituellement déclenchés par des événements stressants pour le patient. Le contenu verbal des HAV est rarement neutre sur le plan émotif, il comporte souvent des mots grossiers, des injures ou des menaces [7]. Enfin, le contenu verbal des HA est répétitif. En effet, dans environ les deux tiers des cas, le même contenu verbal se répète d'un épisode psychotique à l'autre, et

ce même après plusieurs mois ou années de rémission [8]. Ce fait suggère l'existence d'un lexique verbal contenant ce matériel verbal propre à l'hallucination. Ce contenu verbal surgirait facilement dans la conscience à l'occasion d'événements stressants pour le sujet.

Sur le plan psychopathologique, plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer les hallucinations auditives (pour détail, voir [9]), dont deux semblent particulièrement intéressantes. L'hypothèse de Frith et Done [10] à l'effet que les HAV résulteraient d'un discours intérieur non reconnu par le sujet halluciné comme étant le sien; et l'hypothèse de Dierks et al [11] qui attribue l'hallucination auditive au fait qu'une activité aberrante parvient à l'aire auditive primaire. L'accès à cet aire donnerait à l'activité aberrante l'impression de réalité. Nous avons montré dans une étude [12] que ces deux hypothèses pouvaient être complémentaires, et que l'accès d'un discours intérieur à l'aire auditive primaire pouvait être causé par un gyrus temporal médian défaillant incapable d'empêcher ce discours intérieur d'accéder à l'aire auditive primaire. Dans notre article [9] nous avons soulevé le fait que les hypothèses ci-dessus ne peuvent s'appliquer à tout discours intérieur, sinon les patients hallucinés ne pouvaient avoir aucune imagination ni discours intérieur normal. Nous avons alors proposé que ces hypothèses soient applicables seulement à un lexique verbal limité qui contiendrait les mots habituellement hallucinés, notamment à cause du fait que ce contenu hallucinatoire demeure le même d'un épisode psychotique à l'autre même après une longue période de rémission. Le lexique est définie par la psycholinguistique contemporaine comme un système hypothétique rassemblant un ensemble de représentations mentales correspondant, pour une langue donnée, aux

connaissances qu'un locuteur a progressivement acquises au sujet des mots de cette langue. Appelé aussi «lexique interne» ou «dictionnaire mental» il est composé de tout un ensemble «d'étiquettes verbales» constituant le langage du sujet. Il représente l'un des sous systèmes, dans cette perspective, d'un langage humain défini comme un ensemble de systèmes interactifs, hiérarchisés mais possédant des caractéristiques fonctionnelles propres. On peut se le représenter comme un répertoire mental regroupant, sous la formes d'entrées verbales unitaires et toujours par référence à une langue donnée, des spécifications de forme (structures phonologiques, graphémiques, morphologiques), de fonctions (structure syntaxique), et de sens (structures sémantiques). Dans cette perspective, la notion d'accès au lexique interne, fait référence au processus par lequel un individu récupère, dans son propre lexique interne, des informations nécessaires à la compréhension ou à la production orale ou écrite d'un mot donné.

Nous cherchons dans cette étude à vérifier s'il existe en effet un lexique spécifique aux mots hallucinés. Ceci suppose donc que ces mots hallucinés demeurent dans ce lexique même pendant les périodes de rémission indépendamment de leur durée. Pour ce faire, nous avons utilisé la tâche de décision lexicale comme moyen d'étude. La tâche de décision lexicale permet de mesurer la vitesse et l'exactitude avec lesquelles des mots et des non mots présentés à l'écran d'un ordinateur sont reconnus par les sujets. Ces deux paramètres donnent une bonne approximation du traitement cognitif de ces mots. Cependant, la tâche de décision lexicale est influencée par plusieurs facteurs dont nous avons tenu compte dans cette étude, comme la longueur des mots, leur fréquence d'usage, leur structure syllabique, l'aspect abstrait ou concret et l'aspect sémantique.

**Hypothèse :**

Nous posons l'hypothèse que les patients ayant des antécédents d'hallucinations auditives verbales, et qui sont en rémission totale depuis plus de 6 mois, vont reconnaître plus rapidement le contenu verbal de leurs hallucinations comparativement à un contenu verbal non halluciné même si ce dernier est apparié à celui halluciné pour ce qui est de la fréquence d'usage, la longueur des mots, le degré d'abstraction, l'aspect sémantique et la valence affective. Nous pensons aussi que les patients feront plus d'erreurs et seront généralement plus lents à reconnaître tous les mots.

**METHODOLOGIE :****Sujets**

Douze sujets adultes ont participé à cette étude, six patients et six sujets témoins. Les patients (trois hommes et 3 femmes) souffrent de schizophrénie paranoïde selon les critères du DSM IV mais ils sont bien stabilisés depuis au moins 6 mois. Ces sujets ont tous un passé hallucinatoire verbal. Ils ont présenté dans le passé au moins deux épisodes psychotiques aigus de schizophrénie durant lesquels ils ont présenté le même contenu verbal hallucinatoire. Ces épisodes psychotiques ont été séparés d'au moins 6 mois sans aucune hallucination. La stabilité du contenu hallucinatoire d'une rechute à l'autre et après une rémission d'au moins 6 mois étant importante pour notre hypothèse de l'existence d'un lexique verbal spécifique au contenu verbal halluciné. De plus, au moment de l'étude, il s'est passé au moins 6 mois sans aucune hallucination. Ceci dans le but de minimiser l'effet de fréquence d'usage des mots, qui peut affecter la tâche de décision lexicale. Les sujets

témoins (3 hommes et 3 femmes) ont été appariés aux sujets hallucinés selon l'âge, le sexe, la latéralité, le niveau d'étude, et l'intensité des symptômes évaluée par l'échelle intitulée 'Positive and Negative Syndrome Scale' (PANSS) [13] (ces caractéristiques sont rapportés dans le tableau 1). Aucun des douze participants à cette étude n'a d'antécédent de toxicomanie, ni de trouble de l'audition. Ils sont tous consentants à participer à l'étude et aptes à consentir. Les médicaments n'ont pas été modifiés chez les patients.

	<b>Couple 1</b>		<b>Couple 2</b>		<b>Couple 3</b>		<b>Couple 4</b>		<b>Couple 5</b>		<b>Couple 6</b>	
	Patient (DB)	Témoin (DTH)	Patient (FV)	Témoin (FG)	Patient (CG)	Témoin (PC)	Patient (GD)	Témoin (CG)	Patient (SL)	Témoin (FB)	Patient (CM)	Témoin (PL)
<b>Âge</b>	37	34	52	48	40	42	32	26	29	36	38	37
<b>Sexe</b>	M	M	F	F	F	F	F	F	M	M	M	M
<b>Latéralité</b>	D	D	D	D	D	D	G	G	D	D	D	D
<b>Scolarité</b>	S	S	S	S	U	U	U	U	S	S	S	S
<b>PANSS*</b>	36	30	46	31	43	30	34	34	58	32	41	32

Tableau 1: Tableau récapitulatif des caractéristiques de la population étudiée.

\* Positive and negative syndrome scale.

### **Paradigme expérimental : Listes de mots utilisés comme stimuli**

Deux listes de mots (listes H et A) et deux listes de non-mots (NH et NA) ont été utilisées pour chaque couple patient-témoins. La liste H est constituée de mots provenant du contenu verbal halluciné par un patient donné lors des épisodes psychotiques (au moins deux épisodes hallucinatoires séparés d'au moins 6 mois de rémission). La liste A est constituée de mots appariés aux mots de la liste H. L'appariement est fait sur la longueur des mots; leur caractéristique sémantique; leur valence affective; leur aspect abstrait ou concret et leur fréquence d'usage selon le dictionnaire de fréquence des mots de Jean Beaudot [14]. Par exemple, au mot " battre " (fréquence 112) de la liste H, on apparie le mot " frapper " (de fréquence 117) de la liste A. Les listes de non mots NH et NA ont été construites respectivement à partir des mots de la liste H et A en changeant des lettres, en les substituant ou les deux. Les non mots ont été choisis de manière à ce qu'ils aient la même longueur que les mots, qu'ils aient une phonologie et qu'ils ne constituent pas des homophones ni des homographes de mots français ou anglais et qu'ils ne soient pas des acronymes. Par exemple, au mot " battre " de la liste H, on associe le non mot " tabbre ". Certains mots de la liste H (hallucinés) ne se trouvent pas dans le dictionnaire de fréquence d'usage des mots. Nous avons fait dans ces cas une approximation de leur fréquence en demandant à des juges (une vingtaine de personnes du milieu hospitalier) de situer chacun de ces mots de point de vue fréquence d'usage par rapport à une dizaine de mots qui eux existent dans le dictionnaire de fréquence d'usage des mots et que nous pensons de

fréquence voisine. Pour l'appariement des mots de la liste A avec ceux de la liste H, nous avons eu recours aussi à des juges pour ce qui est de l'aspect sémantique et de la valence affective. On commençait par choisir les mots qui nous semblent de même sémantique et de même valence affective et qui respectent les autres critères comme la fréquence d'usage et l'aspect concret ou abstrait et la structure syllabique. Ensuite, nous les soumettions à des juges (une vingtaine de membres du personnel hospitalier) et nous leur demandions de : 1) répondre à la question suivante pour l'aspect sémantique : “ le mot A (appartenant à la liste A) a la même signification que le mot H (appartenant à la liste H). Jusqu'à quel point cette affirmation est juste selon vous? Donner votre réponse sur une échelle de 1 à 7 où 1 signifie en désaccord total et où 7 signifie très d'accord ”; 2) répondre à la question suivante pour la valence affective: “ Du point de vu affectif, le mot A (liste A) et le mot H (liste H) évoquent le même sentiment. Jusqu'à quel point cette affirmation est-elle juste selon vous? Donner votre réponse sur une échelle de 1 à 7 où 1 signifie en désaccord total et où 7 signifie très d'accord ”. N'ont été retenus que les mots qui ont obtenu une cote de 5, 6 ou 7. Ceux qui ont obtenu une cote inférieure à 5 ont été remplacés par d'autres répondant à ce critère. Notons enfin, que vu le nombre élevé de critères à respecter pour l'appariement des mots de la liste A avec ceux de la liste H, il a été parfois nécessaire de faire des compromis pour en arriver à respecter tous les critères. Par exemple, Pour respecter l'aspect sémantique et la valence affective, la fréquence d'usage pouvait être moins respectée. Mais dans tous les cas, il y avait un contrôle global qui permettait d'éviter d'avoir une liste de mots de haute fréquence et une liste de mots de basse fréquence par exemple.

Les stimuli qui servent à l'expérimentation, soient les mots des listes H, A NH et NA, sont tous battis à partir du contenu hallucinatoire d'un patient donné (liste H). Ils ne servent qu'au patient lui-même et à son témoin. Nous avons donc construit 6 groupes de stimuli, chaque groupe étant spécifique à un patient et à son témoin.

### **Déroulement de l'expérience**

Les stimuli représentés par des caractères noirs sur fond blanc en fonte Geneva 44 ont été présentés sur écran d'ordinateur. Les stimuli restent affichés à l'écran aussi longtemps que le sujet n'a pas donné sa réponse. Une fois sa réponse donnée, le stimulus suivant s'affiche à l'écran avec un délai de 499 millisecondes. L'ordre de présentation des stimuli se faisait de façon aléatoire (cette procédure est bien détaillée dans Stip et al [15]) mais avec une contrainte limitant la succession de stimuli d'une même liste à un maximum de trois comme dans la majorité des études de décision lexicale. Avant de commencer, les sujets, ont suivi un court entraînement sur des listes non expérimentales pour se familiariser avec la tâche. Il leur a été expliqué de presser sur la flèche droite du clavier de l'ordinateur s'ils reconnaissent le mot, et la flèche gauche s'il ne le reconnaissent pas. C'est à dire lorsqu'il s'agissait d'un mot qui n'existe pas dans leur vocabulaire.



## RÉSULTATS

Les variables d'intérêt sont le nombre d'erreurs commises lors de la reconnaissance des mots et la vitesse avec laquelle les mots sont reconnus dans chacune des listes H et A par les patients et les témoins. Nous avons utilisé, vu le nombre restreint de sujets et de mots un test non paramétrique soit le test de Kruskal-Wallis pour les temps de réponse tandis qu'on a utilisé seulement les pourcentages pour le nombre d'erreurs commises. Seul les réponses justes ont été analysées pour ce qui est du temps de réponse.

- 1) le nombre d'erreurs : les sujets témoins ont fait en moyenne 2,75% erreurs de reconnaissance des mots. Aucun n'a atteint 5 % d'erreurs. Quant aux sujets souffrant de schizophrénie, ils en ont fait en moyenne 13.3% erreurs. Sur les 6 sujets, 2 ont fait moins de 5% erreurs et quatre en ont fait en moyenne 19,3%. Fait intéressant, 78% des erreurs commises l'ont été pour les non-mots qui ont été convertis en mots. De tous les non-mots convertis en mots par les sujets ayant des antécédents d'hallucinations, la plupart l'ont été de la liste NH. En effet, 83% des non-mots convertis en mots appartiennent à la liste NH et seulement 17% appartiennent à la liste NA.
- 2) vitesse de reconnaissance des mots : les sujets ayant des antécédents d'hallucinations acoustico-verbales ont été plus lents que les sujets témoins à reconnaître tous les mots et ce indépendamment de la liste à

laquelle ces mots appartiennent. La médiane pour reconnaître un mot chez les patients était de 1048 millisecondes. La valeur minimale était de 634 et la valeur maximale de 2064. Chez les sujets témoins la médiane n'a été que de 679 et les deux valeurs extrêmes étaient de 553 et 933. La différence de rapidité entre les deux groupes était significative avec une probabilité  $p$  de 0,004 qu'elle soit due au hasard.

- 3) Les patients ont reconnu significativement ( $p \leq 0.001$ ) plus rapidement les mots de liste H que les mots de la liste A. La durée médiane pour la reconnaissance des mots de la liste H a été 823 ms et les deux extrêmes de 634 et 1227 ms, alors que la durée médiane de reconnaissance des mots de la liste A a été de 943 ms avec les deux extrêmes situées à 851 ms et 1955 ms. Chez les témoins, aucune différence significative n'a été trouvée dans le temps de reconnaissance des mots de la liste A et de la liste H. Les mots de la liste H ont été reconnus avec une vitesse médiane de 629 ms et les deux extrêmes à 559 et 953 ms, et les mots de la liste A ont été reconnus avec une vitesse médiane de 692 ms avec des valeurs extrêmes à 582 et 807 ms.

**Discussion :**

Les sujets hallucinés ont fait plus d'erreurs de reconnaissance de mots que les sujets témoins. Ce résultat est en soi très significatif vu le temps alloué à la reconnaissance des mots qui ne dépend que du sujet lui-même dans cette étude et le fait que les sujets aient été informés de l'existence de non mots en proportions égales avec les mots. Sachant que la durée d'exposition des stimuli et le fait de connaître la proportion des mots et des non mots diminuent le risque d'erreurs de façon significative [16], on se serait attendu à un taux d'erreurs non significatif chez les sujets hallucinés comme chez les sujets témoins. Les facteurs qui auraient donc influencé le nombre d'erreurs malgré la facilité de la tâche seraient inhérents au sujet lui-même. Il pourrait s'agir de troubles de la concentration ou de l'attention que l'on retrouve de façon plus habituelle chez les patients souffrant de schizophrénie que chez les sujets normaux, comme il pourrait s'agir d'un biais dans le traitement cognitif du contenu verbal halluciné, ce qui irait avec l'hypothèse que nous avançons à l'effet que le matériel verbal halluciné demeure présent dans la mémoire même lorsque les patients sont en rémission totale.

La plupart des erreurs ont eu lieu dans la liste des non-mots. En d'autres termes, les patients prenaient des non-mots pour des mots. Ceci nous paraît normal, puisque plus le mot est ambigu ou difficile à identifier plus il va donner lieu à plusieurs choix de mots de structure graphémique proche. Toutefois, cette conversion des non mots en mots a habituellement lieu à une étape inconsciente dans les premières étapes de la reconnaissance d'un ensemble graphémique, généralement au cours des premières millisecondes de

l'exposition [17-19]. Dans notre étude, les stimuli demeuraient beaucoup plus longtemps devant les yeux du sujet ce qui lui donnait le temps de les identifier convenablement. Les sujets sains se sont prévalus de cette opportunité mais pas les sujets ayant eu des hallucinations. Ceci nous indique là encore que l'erreur tient à des phénomènes internes chez les sujets hallucinés. On peut évidemment comme précédemment évoquer le manque de concentration et la lenteur des processus psychologiques mais cette explication à elle seule n'est pas suffisante étant donné la durée de l'exposition trop longue pour invoquer seulement ces mécanismes.

Si des phénomènes de concentration et d'attention avaient été les seuls à intervenir dans cette conversion des non-mots en mots, on aurait eu autant d'erreurs dans la liste NA (non-mots dérivés de la liste A) que dans la liste NH (non-mots dérivée de la liste H), or le taux d'erreurs parmi la liste NA est significativement plus faible que celui de la liste NH (17% de la liste NA contre 83% de la liste NH). Il y aurait donc un biais spécifique aux non-mots de la liste NH. Là encore notre paradigme expérimental ne nous permet pas de savoir en quels mots exactement ont été convertis les non-mots, mais on peut extrapoler qu'ils l'ont été pour les mots d'origine puisque c'est habituellement le cas.

De façon générale, la perception d'un ensemble graphémique (mots ou non-mots) est plus facile lorsque cet ensemble est intégré dans un contexte facilitateur comme une phrase [20-21] ou couplé à un autre stimulus comme une image de façon explicite ou implicite [22] (cité dans [16]). De plus, plus un ensemble graphémique est évident moins on a besoin du contexte pour l'identifier de façon précise; et plus il est ambigu ou peu

commun, plus on a besoin d'autres éléments pour préciser son identification [23]. Ce phénomène peut être évoqué pour expliquer pourquoi il y a eu plus d'erreurs dans l'identification des non-mots que dans l'identification des mots par les patients. Cependant, il n'explique pas tout puisque dans notre étude nous avons présenté des mots isolés pour le temps que le patient juge nécessaire pour bien identifier les stimuli et aucun contexte n'a été utilisé (notamment pas de phrases) et la distance temporelle entre les mots était assez longue pour que la survenue du mot suivant n'influence pas le premier (cette influence est bien illustrée dans [16]). Il devient donc de plus en plus plausible de penser que le biais dans l'identification des non-mots tient à des facteurs autres que le contexte extérieur. Le fait que les erreurs soient presque systématiquement de prendre les non mots pour des mots, est indicateur de troubles qui peuvent être liés à la présence de troubles cognitifs en relation avec les hallucinations. Les études de Hoffman [24] et de Bentall et al. [25] montrent que les patients hallucinés font de fausses reconnaissances de mots couverts dans un bruit de fond (white noise) qui les rend non méconnaissables. En fait, ils identifient plus de mots que les sujets témoins. En d'autres termes, ils prennent plus souvent pour des mots des stimuli qui ne sont pas des mots. Il s'agit là du même type d'erreurs que font les patients dans notre étude, mais dans la version visuelle des stimuli.

Le retard de reconnaissance des mots (comparativement aux sujets témoins) a été noté aussi bien pour les mots de la liste H que pour les mots de la liste A. Ceci n'est donc pas spécifique aux mots de la liste H et peut être attribué à la lenteur induite par la médication ou par les troubles cognitifs généralement présents dans la schizophrénie.

Cependant, ce retard est significativement plus marqué pour les mots non hallucinés (liste A) que pour les mots qui ont déjà fait partie du matériel halluciné par les patients (liste H). La encore on note une distinction entre les deux types de stimuli (liste H vs liste A) et ceci ne peut être attribué aux problèmes cognitifs des patients puisqu'il s'agit des mêmes sujets. L'effet de fréquence ne suffit pas non plus à expliquer cette différence étant donné la durée de la rémission (supérieure à 12 mois). Ces faits suggèrent que ces mots demeurent, comme le suggère la clinique, présents dans la mémoire même pendant les périodes de rémission et continuent de biaiser la perception de la réalité objective. Ce biais serait d'autant plus manifeste que les stimuli sont ambigus. Existe-t-il un lexique spécifique aux mots hallucinés chez le schizophrène comme il en existe un pour les mots tristes chez les patients déprimés [15] ou les mots obscènes (coprolalie) dans le syndrome de Gilles de la Tourette [26]? Nous en proposons l'existence.

Si un tel lexique existe comme nous le pensons, les hypothèses théoriques de Frith et Done [10] et de Dierks et al. [11] s'appliqueraient davantage à son contenu qu'à la totalité du vocabulaire du patient, étant donné que ce contenu est répétitif, et qu'il revient d'un épisode psychotique à l'autre. L'hypothèse de Frith et Done [10] pourra être formulée alors comme suit : L'hallucination verbale auditive serait le résultat d'un discours intérieur méconnu par le patient comme étant le sien et limité à un lexique verbal spécifique aux mots hallucinés. Notons aussi, que cette hypothèse serait plus conforme à la réalité clinique puisque les sujets hallucinés demeurent capables d'avoir un discours intérieur et une imagination qu'ils reconnaissent comme étant les leurs. Quant à l'hypothèse de Dierks [11],

qui suppose le fait que l'accès du discours intérieur à l'aire auditive primaire lui donnerait l'impression de réalité, nous la nuancerons pour les mêmes raisons que pour l'hypothèse de Frith et Done en disant qu'elle s'appliquerait davantage au lexique des mots hallucinés plutôt qu'à tout le vocabulaire du patient.

### **Conclusion**

Les résultats de cette étude de type exploratoire évoquent la présence même en période de rémission des mots hallucinés à un niveau infraclinique. Ces mots partagent certaines propriétés comme celle d'être sensibles aux événements stressants qui les font manifester dans le champs de conscience du sujet sous forme de voix audibles. Ces mots partagent aussi la propriété d'être sélectionnés par le sujet qui entend des mots qui leurs sont proches mais ambiguës. De plus, ces mots sont habituellement chargés émotionnellement. Toutes ces caractéristiques leurs confèrent les conditions nécessaires pour les regrouper en lexique mental spécifique. Les théories de Frith et Done et de Dierks et al concernant la psychopathologie des hallucinations auditives s'appliqueraient volontiers à ce lexique plutôt qu'à tout le vocabulaire du patient. Sur le plan clinique, on ne peut s'empêcher de faire la corrélation avec les phénomènes délirants qui partagent cette propriété de la stabilité du même contenu délirant avec le temps. Enfin, rappelons les limites de cette étude, soit le nombre faible de sujets, le nombre faible de mots utilisés, et le nombre élevé de paramètres dont il fallait tenir compte (fréquence, aspect concret ou abstrait, la sémantique et la valence affective). Ces différents paramètres nous ont obligé dans certains

cas à accepter des compromis où l'un ou l'autre des paramètres n'a pas été respectée de façon adéquate.

Malgré ces limites, nous pensons que cette étude, introduit un éclairage différent sur ce phénomène qu'est l'hallucination. D'autres études sur un échantillon plus grand seraient nécessaires pour valider cette hypothèse avant d'en faire un usage en clinique.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Ey H. Traité des hallucinations. Paris. Masson et Cie Éditeurs. 1973.
- 2- Andreasen NC et Flaum M. Schizophrenia : the characteristic symptoms. Schizophrenia bulletin 1991; 49: 17-27.
- 3- Alpert A. Language process and hallucination phenomenology. Behavioral and Brain Sciences 1986; 9: 618-519.
- 4- Sartorius N, Shopiro R, et Jablonsky A., The international pilot study of schizophrenia, Schizophrenia Bulletin 1974; 1: 21-35.
- 5- Akins KA, et Dennett DC. Who may I say is calling? Behavioural and Brain Sciences 1986; 9: 517-518.
- 6- Sedman G. Inner voices: Phenomenological and clinical aspects, British Journal of Psychiatry 1966; 112: 485-490.
- 7- Falloon IR et Talbot RE. Persistent auditory hallucinations: coping mechanisms and implications for management. Psychol Med. 1981;11:329-39.
- 8- Nayani TH et David AS. The auditory hallucinations: a phenomenological survey, Psychological Medicine 1996; 26: 177-189.
- 9- Ait Bentaleb L, Stip E et Beauregard M. psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie. Santé Mentale au Québec. 2000; 25 : 241-257.

- 10- Frith CD et Done DJ., Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1988; 153: 437-443.
- 11- Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel L, Lanfermann H et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations *Neuron* 1999;22:615-21.
- 12- Ait Bentaleb L, Beauregard M, Liddle P et Stip E. Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations : A functional magnetic resonance imaging case study. *Journal of Psychiatry & de neurosciences* 2002; 27:110-115.
- 13- Stanley RK, Lewis AO et Abraham F. positive and negative syndrome scale manual. New York. Multi-Health System Inc. 1986.
- 14- Beaudot J. Fréquence d'utilisation des mots en français écrit contemporain. *Presse de l'Université de Montréal*. Montréal. 1992.
- 15- Stip A et Lecours SR. Fonctionnement neuropsychologique du déprimé : épreuve de décision lexicale dans la dépression majeure. *L'Encéphale* 1992 ; 18 :575-583.
- 16- Potter MC, Moryadas A, Abrams I et Noel A. Word perception and misperception in context. *Journal of experimental psychology: learning, memory and cognition* 1993; 1:3-22.

- 17- Potter MC et Noel A. conversion of non words to words on RVSP. Présenté au Annual meeting of the psychonomic society, November 1987, Seattle WA. Cite dans [17].
- 18- Ehrlich SF & Rayner K. Context effect of word perception and eye movement during reading. *Journal of verbal learning and verbal behaviour* 1981; 20:641-655.
- 19- Forster KI. The role of semantic hypotheses in sentence processing. In F. Bresson & J. Mehler (Eds), *Current problems in psycholinguistics* (391-408). Paris : Edition du CNRS.
- 20- Forster KI. Basic issues in lexical processing. In W. Marselen-Wilson (Ed.). *Lexical presentation and process* (pp. 75-107). Cambridge, MA: MIT Press. 1989.
- 21- Miller GA, Heie G & Lichen W. The intelligibility of speech as a function of the context of the test materials. *Journal of experimental psychology*. 1951; 41:329-335.
- 22- Vanderwart M. Priming by pictures in lexical decision. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*. 1984; 23:67-83.
- 23- McClelland JL & Rumelhart DE. An interactive model of context effects of letter perception. Part One. An account of basic findings. *Psychological review*. 1981; 88:375-407.

- 24- Hoffman RE. Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *Behavioural and Brain Sciences* 1986; 9: 503-548.
- 25- Bentall RP. & Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations. *British Journal of clinical psychology* 1985, 24: 159-169.
- 26- Stip E, Lecours AR, O'Connor K, PrudHomme M, Élie R. La coprolalie dans la maladie de Gilles de La Tourette : épreuve de décision lexicale. *Revue de Neuropsychologie*. 1999; 9 : 43-59.

**Article 4**

**Effet de l'écoute de mots déjà hallucinés chez des sujets schizophrènes en rémission : une étude de six cas par la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle**

**Lahcen Ait Bentaleb M.D., M.Sc. CSPQ (1)**

**Emmanuel Stip M.D., M. Sc, CSPQ (2)**

**Adrianna Mendrek, Ph.D. (3)**

**Mario Beauregard Ph.D. (4)**

- 1) Psychiatre à l'hôpital Louis-H. Lafontaine et chercheur-associé au Centre de recherche Fernand-Séguin. 7331 Hochelaga, Montreal, QC, H1N 3V2, Canada
- 2) Psychiatre à l'hôpital Louis-H. Lafontaine, professeur-agrégé au département de psychiatrie de l'Université de Montréal., chercheur clinicien du FRSQ au Centre de recherche Fernand- Séguin et professeur invité à l'Université de Colombie-Britannique (UBC).
- 3) Chercheur adjoint, département de psychiatrie, Université de Montréal, Centre de recherche Fernand-Séguin, 7331 Hochelaga, Montreal, QC, H1N 3V2, Canada.
- 4) Chercheur-associé, départements de radiologie et de psychologie, Université de Montréal. Membre, Groupe de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (GRENEC), Centre de recherche en sciences neurologiques (CRSN) et Centre de Recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM) (Université de Montréal).

**Adresse de correspondance : Centre de recherche Fernand-Séguin, 7331, rue Hochelaga, Montréal (Québec), H1N 3V2, Canada. Tel : (514) 251-4000; Télécopieur : (514) 251-2617; Courriel : [REDACTED]**

**Mots clés : hallucinations auditives, cognition, schizophrénie.**

## RÉSUMÉ

L'hypothèse d'un discours intérieur non reconnu comme sien par le sujet halluciné et l'hypothèse d'une activité aberrante de l'aire auditive primaire demeurent les deux hypothèses les plus étudiées actuellement afin d'expliquer la genèse des hallucinations auditives. Dans la plupart des cas, le contenu verbal des hallucinations auditives demeure le même d'un épisode psychotique à l'autre même si les deux épisodes sont séparés par une longue période de rémission. De plus, ce contenu est souvent réactivé lors de situations stressantes pour le sujet atteint. Nous émettons l'hypothèse que le contenu verbal des hallucinations auditives demeure présent à un niveau infra-clinique, même durant les périodes de rémission totale, et que l'écoute d'un tel contenu active les régions cérébrales impliquées dans le traitement cognitif des hallucinations. Dans cette étude, nous avons utilisé, chez des sujets schizophrènes, la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (RMNf) afin d'identifier les régions cérébrales associées au traitement de mots déjà entendus par ces sujets au cours de leur hallucinations auditives. Les sujets schizophrènes devaient être en rémission totale des hallucinations auditives depuis au moins une année. Des sujets sains ont été scanographiés tandis qu'ils entendaient les mêmes mots. Les résultats ont révélé que l'écoute du contenu hallucinatoire s'accompagne d'une activation essentiellement localisée au niveau de la région orbitofrontale/préfrontale médiane chez les sujets schizophrènes mais pas chez les sujets témoins. Nous en concluons que les mots hallucinés produisent des changements hémodynamiques au niveau cérébral même en période de rémission totale relativement aux hallucinations auditives. La région

orbitofrontale/préfrontale médiane serait un site important pour le traitement des mots hallucinés. Un dérèglement de cette région, habituellement impliquée dans le traitement des émotions, conduirait à l'association inappropriée d'une émotion particulière aux mots hallucinés. De cette façon, même des mots neutres sur le plan affectif deviendraient chargés émotionnellement, retenant l'attention du sujet halluciné et biaisant ses perceptions auditives.



**ABSTRACT****Effects of listening to previously hallucinated words by schizophrenia patients in remission: a functional magnetic resonance imaging study of 6 cases**

key words: hallucinations, schizophrenia, cognitive processing, emotion processing, functional magnetic resonance imaging

Despite immense importance of auditory verbal hallucinations (AVHs) in the phenomenology of schizophrenia, the neurocognitive and neurophysiological bases of AVHs remain obscure. On the neurocognitive level, it has been proposed that AVHs arise from the disordered monitoring manifested by patients' inability to recognize their inner speech as being their own. On the neurophysiological level, the AVHs have been attributed to the aberrant activity in the primary auditory cortex (Heschl's gyrus). Although interesting, these models cannot account for the very specific and restricted content of AVHs in individual patients. The specific content of AVHs persists across different psychotic episodes even after extended periods of remission. Furthermore, the AVHs are usually triggered by emotionally charged and stressful situations. We hypothesized that even during absence of AVHs, when patients are in remission, the verbal content remains present in the latent, pre-clinical form. In order to elucidate potential cerebral substrates of the dormant AVHs content, we employed functional magnetic resonance imaging (fMRI) in six schizophrenia patients in total remission of AVHs for at least 12 months,

during listening to the words hallucinated by them in the past. Specifically, we created the list of previously hallucinated words for each patient and matched the words in terms of length, structure, emotional valence, semantic category and frequency of usage with the non-hallucinated words. Moreover, each patient was paired demographically with the control participant who was presented with the same words. We predicted that exposure to the hallucinated versus non-hallucinated words would result in increased activation in cerebral areas associated with cognitive and emotional content of previously experienced AVHs in patients, whereas the same comparison will not produce any significant changes in blood oxygen level-dependent (BOLD) signal in control participants. In addition, based on existing neuroimaging data obtained during experience of AVHs, we hypothesized that previously hallucinated words may elicit greater activation in the primary auditory cortex than the non-hallucinated words in patients.

Each pair of participants was analyzed separately. The most consistent finding in patients, absent in all control participants, was significant activation in the orbitofrontal and medial prefrontal cortex (PFC) during listening to previously hallucinated versus non-hallucinated words. The orbitofrontal and medial PFC are both part of corticolimbic system and play an important role in cognitive control of emotion processing. Thus, present results imply that previously hallucinated words, even in remission, are associated with inappropriate emotional response on neurophysiological level in schizophrenia patients. The relative hyperactivation of orbitofrontal and medial PFC in patients may stem from and/or may contribute to anomalous neural plasticity and disordered connectivity in the corticolimbic circuitry. This in turn could lead to attribution of excessive emotional salience to normally neutral stimuli and over time via process of sensitization could result in hallucinations. Potential normalization of this

dysfunction could reduce patients' susceptibility to experience AVHs in stressful situations. In addition to observed hyperactivations in the PFC, some schizophrenia patients exhibited anomalous BOLD signal in other regions of the corticolimbic system such as anterior cingulate gyrus and parahippocampal gyrus. These additional anomalies could be related to greater affective sensitivity to the hallucinated versus non-hallucinated words in some patients. Finally, in contrast to our initial hypothesis we did not observe any significant differences between processing of the hallucinated versus non-hallucinated words in the primary auditory cortex. In retrospect, this result is not surprising because patients did not experience internally generated AVHs while in the scanner, but instead were exposed exclusively to externally generated stimuli.

## INTRODUCTION

Les hallucinations constituent l'un des symptômes les plus fréquents et évidents rencontrés dans la schizophrénie. On les retrouve en effet chez 50 à 80 % (6, 5, 32) des sujets atteints de schizophrénie. Bien que celles-ci puissent s'exprimer dans les diverses modalités sensorielles, les hallucinations auditives (HA) possèdent le taux d'incidence le plus élevé. Henri Ey y a consacré deux magnifiques ouvrages qui, malgré qu'ils aient maintenant 30 ans, demeurent toujours des incontournables pour quiconque cherche à obtenir une compréhension juste de ce symptôme (17).

Les hallucinations auditives de type verbal (HVA) constituent la catégorie d'HA la plus courante dans la schizophrénie. Les HVA sont classiquement définies comme étant des perceptions auditives sans objet. Elles se distinguent des illusions par l'absence de tout objet à percevoir, et des obsessions par la conviction qu'a l'halluciné de la réalité de ses perceptions (4). Les HVA se distinguent également de l'imagination et du discours intérieur car, bien qu'étant aussi des perceptions sans objet, ceux-ci demeurent toutefois sous le contrôle du patient psychotique (à ce sujet, voir la référence 34).

Les HVA surviennent souvent mais non exclusivement lors d'épisodes aigus associés à la schizophrénie ou à d'autres formes de psychose. Ces épisodes sont habituellement déclenchés par des événements stressants pour le sujet halluciné. Le contenu verbal des HVA est rarement neutre sur le plan émotif, il comporte souvent des mots grossiers, des injures, voire même des menaces (18). En outre, le contenu verbal des HVA est répétitif. En effet, dans environ les deux tiers des cas, le même contenu verbal se répète

d'un épisode psychotique à l'autre, et ce même après plusieurs mois ou années de rémission (28). Ce phénomène indique qu'il existe un lexique verbal associé au matériel verbal propre à l'hallucination. À ce sujet, notre groupe de recherche a mené récemment une étude chez des sujets présentant des HVA. Dans cette étude, nous avons demandé à ces sujets d'effectuer une tâche de décision lexicale se rapportant à des mots hallucinés (3). Les résultats de cette étude suggèrent fortement l'existence d'un tel lexique (3). Le contenu verbal de ce lexique émergerait à la surface de la conscience du sujet halluciné lors d'évènements stressants pour ce dernier.

Sur le plan psychopathologique, plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer les HVA (pour détail, voir (2)), dont deux sont particulièrement intéressantes. Selon l'une de ces hypothèses, celle de Frith et Done (21), les HVA résulteraient d'un discours intérieur non reconnu par le sujet halluciné comme étant le sien. Par ailleurs, pour Dierks et ses collègues (16), les HVA proviendraient d'une activité aberrante dans l'aire auditive primaire. L'accès à cet aire donnerait à l'activité aberrante l'impression de réalité. Nous avons montré dans une étude récente (1) que ces deux hypothèses pouvaient être complémentaires. Plus spécifiquement, nous avons proposé que ces deux hypothèses s'appliquent de façon sélective à un lexique verbal restreint se rapportant aux mots hallucinés plutôt qu'à tout discours intérieur générale parce que sinon ces patients ne pourraient plus avoir aucune imagination ni discours intérieur normal (2).

Tel que mentionné ci-dessus, la répétition du contenu hallucinatoire des HVA d'une rechute à l'autre, ceci même après un longue période de rémission; la charge émotionnelle

habituellement associée à ce contenu; et l'activation des HVA par des événements stressants : tous ces faits nous incitent à penser que le contenu verbal halluciné est intimement lié à l'hallucination. Comme la tristesse peut être évoquée par des mots tristes et la joie par des mots joyeux, nous suggérons que l'hallucination peut être évoquée - chez le sujet qui l'a déjà expérimentée - par l'écoute du contenu hallucinatoire. Ce phénomène s'apparente quelque peu à ce qui se passe chez les sujet phobiques ou obsessionnels-compulsifs lorsqu'ils sont exposés aux stimuli qui déclenchent habituellement la réaction phobique ou obsessive-compulsive.

## **HYPOTHÈSES**

Nous avons fait *a priori* l'hypothèse que l'écoute passive du contenu verbal halluciné par des sujets souffrant de schizophrénie allait modifier le niveau d'oxygénation sanguine dans les régions cérébrales impliquées dans le traitement cognitif des HVA, et ce même en période de rémission. Nous avons également prédit que cet effet ne serait pas obtenu avec l'écoute de mots appariés aux mots hallucinés sur plusieurs aspects comme la longueur, la structure syllabique, la valence affective, la sémantique et la fréquence d'usage. En outre, nous avons émis l'hypothèse que cet effet ne serait pas non plus présent chez des sujets témoins jamais hallucinés et soumis à l'écoute des mêmes mots hallucinés et appariés. Enfin, nous avons prédit une activation de la région préfrontale habituellement impliquée dans le traitement cognitif des émotions (i.e., cortex préfrontal médian, antérieur

cingulaire et orbitofrontal), de même que de la région postérieure du lobe temporal supérieur (i.e., l'aire auditive primaire).

## **MÉTHODOLOGIE :**

### **Sujets**

Douze sujets adultes ont participé à cette étude, six sujets (trois hommes et trois femmes) souffrant de schizophrénie paranoïde selon les critères du DSM-IV et six sujets témoins (trois hommes et trois femmes). Au moment de l'étude, les sujets schizophrènes étaient en rémission depuis plus de une année relativement aux HVA. Ces sujets ont tous manifesté dans le passé au moins deux épisodes psychotiques aigus de schizophrénie durant lesquels ils ont présenté le même contenu hallucinatoire verbal. Ces épisodes psychotiques ont été séparés d'au moins six mois sans aucune hallucination. Ceci dans le but de minimiser l'effet de fréquence de l'usage des mots hallucinés, qui peut affecter le résultat. La médication des sujets schizophrènes est demeurée inchangée. Les sujets témoins ont été appariés aux sujets hallucinés selon l'âge, le sexe, la dominance manuelle, le niveau d'éducation et l'intensité des symptômes évaluée par l'échelle dite 'Positive and Negative Syndrome Scale' (PANSS) (36). Aucun des 12 participants à cette étude n'avait d'antécédent de toxicomanie, ni de trouble de l'audition. Ils étaient tous consentants à participer à l'étude et aptes à consentir (voir le Tableau 1 pour le profil clinique des sujets schizophrènes ainsi que les caractéristiques des sujets schizophrènes et témoins).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et paradigme expérimental pour chaque duo de sujets.

Duo	Patient						Témoïn		
<b>Duo 1</b> (SL/FB)	Homme (SL) 29 ans, secondaire 4, droitier, schizophrénie paranoïde depuis 10 ans, 9 rechutes, HVA, Hallucinations cénesthésiques, rémission totale depuis 12 mois, PANSS 52, Médicaments : Olanzapine 20 mg hs 30 mots retenus, relaxation time (TR) = 3 sec						Homme (FB) 35 ans, secondaire 4, droitier, sain, PANSS 32.		
R 13	A 20	R 8	H 20	R 8	A 20	R 8	H 20	R 8	
<b>Paradigme expérimental Duo 1</b>									
<b>Duo 2</b> (GD/CG)	Femme (GD) 31 ans, universitaire, gauchère, schizophrénie depuis 3 ans, 2 rechutes à six mois d'intervalle. Aucune hallucination 13 mois avant l'examen, PANSS 34. Médicaments : Quetiapine 500 mg hs ; Divalproex 500 mg hs et Perphénazine 4 mg AM et 6 mg HS. 24 mots retenus, TR = 3 sec						Femme (CG) 27 ans, gauchère, universitaire, pas de maladie connue, PANSS 34, pas de médicaments.		
R 13	A 16	R 8	H 16	R 8	A 16	R 8	H 16	R 8	
<b>Paradigme expérimental Duo 2</b>									
<b>Duo 3</b> (DB/DTH)	Homme (DB) 37 ans, droitier, secondaire 4, schizophrénie depuis 18 ans, 10 rechutes, en rémission depuis 2 ans au moment de l'étude, PANSS 34. Médicaments : Olanzapine 15 mg hs 16 mots retenus, TR = 6.4 sec						Homme (DTH) 34 ans, droitier, secondaire 3, sain, pas de médicaments PANSS 30.		
R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	
<b>Paradigme expérimental Duo 3</b>									
<b>Duo 4</b> (Cga/PC)	Femme (CGA) 40 ans, droitère, universitaire, schizophrénie depuis plus de 15 ans, 4 rechutes, pas d'hallucinations 15 mois avant examen, PANSS 43. Médicaments : olanzapine 2.5 mg hs et Risperidone 2 mg bid. 16 mots obtenus, TR = 6.4 sec						Femme (PC) 42 ans, droitère, universitaire, PANSS 30.		
R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	
<b>Paradigme expérimental Duo 4</b>									
<b>Duo 5</b> (FV/FG)	Femme (FV) 52 ans, droitère, secondaire 5, schizophrénie depuis 20 ans, 3 rechutes, aucune hallucination depuis un an. PANSS 46, Médicaments : Quetiapine 275 mg hs, Venlafaxine 75 mg die et Clonazépam 1 mg hs. 16 mots retenu 16, TR = 6.4 sec						Femme (FG) 48 ans, droitère, secondaire 5, PANSS 31.		
R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	
<b>Paradigme expérimental Duo 5</b>									
<b>Duo 6</b> (CM/PL)	Homme (CM) 38 ans, droitier, secondaire 4, schizophrénie depuis plus de 20 ans, 11 rechutes, stable depuis plus de 24 mois, PANSS 41. Médicaments : Olanzapine 20 mg hs et Risperidone 4 mg BID. 16 mots retenus, TR = 6.4 sec						Homme 37 ans, droitier, secondaire 5, PANSS 32.		
R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	A 5	R 5	H 5	R 5	
<b>Paradigme expérimental Duo 6</b>									



### **Protocole expérimental**

Pour chaque sujet schizophrène et son sujet témoin apparié, nous avons constitué deux listes de mots. L'une de ces listes (la liste H) était constituée de mots provenant du contenu verbal halluciné propre à un sujet schizophrène donné lors de ses épisodes psychotiques hallucinatoires. L'autre liste (la liste A) était constituée de mots qui n'avaient jamais été hallucinés. Au total, nous avons donc construit six ensembles de stimuli (H et A), chaque ensemble étant spécifique à un sujet schizophrène et à son témoin. Ces mots ont été appariés aux mots hallucinés en fonction de plusieurs critères : longueur des mots; sens sémantique; valence affective; caractère abstrait ou concret; et fréquence d'usage selon le dictionnaire de fréquence des mots de Jean Beaudot (8). Par exemple, le mot « battre » (fréquence 112) de la liste H a été apparié au mot « frapper » (de fréquence 117) de la liste A. Lorsque des mots de la liste H ne se trouvaient pas dans le dictionnaire de fréquence d'usage des mots, nous avons évalué leur fréquence en demandant à des juges (une vingtaine de personnes du milieu hospitalier) de situer chacun de ces mots du point de vue de la fréquence d'usage par rapport à une dizaine de mots existant dans le dictionnaire de fréquence d'usage des mots et de fréquence relativement voisine. Nous avons également eu recours à des juges afin d'évaluer l'aspect sémantique et la valence affective. Pour ce faire, nous avons choisis des mots qui nous semblaient semblables sur le plan sémantique et de même valence affective, et qui respectaient les autres critères comme la fréquence d'usage et l'aspect concret ou abstrait et la structure syllabique des mots de la liste H. Ensuite, ces mots ont été soumis à des juges (une vingtaine de membres du personnel hospitalier) à qui

nous avons demandé de répondre aux questions suivantes: 1) « Le mot A (appartenant à la liste A) a-t-il la même signification que le mot H (appartenant à la liste H) »; 2) « Jusqu'à quel point ce jugement est-il juste selon vous? (Donner votre réponse sur une échelle de 1 à 7 où 1 signifie en désaccord total et 7 en accord total) »; 3) « Du point de vu affectif, le mot A (liste A) et le mot H (liste H) évoquent-ils la même émotion? »; 4) « Jusqu'à quel point ce jugement est-il juste selon vous? (Donner votre réponse sur une échelle de 1 à 7 où 1 signifie en désaccord total et 7 en accord total) ». N'ont été retenus que les mots ayant obtenu une cote de 5, 6 ou 7. Ceux qui ont obtenu une cote inférieure à 5 ont été remplacés par d'autres répondant à nos critères. Il est à noter que, vu le nombre élevé de critères à respecter pour l'appariement des mots de la liste A avec ceux de la liste H, il a parfois été nécessaire de faire des compromis afin d'arriver à respecter tous ces critères.

Une fois les listes H et A constituées pour chacune des six paires de sujets schizophrènes et sujets témoins, les mots répertoriés dans ces listes ont été lus à voix haute par un homme - au rythme de un mot toutes les deux secondes - et enregistrés sur bande audio. Un montage a été fait de manière à présenter ces listes en bloc de la manière suivante : un de ces blocs contenait l'enregistrement audio de la liste H, un autre bloc contenait l'enregistrement de la liste A et, enfin, le dernier bloc consistait en une période de silence servant de condition de base (R). La durée de ces trois blocs dépendait du nombre de mots utilisés (ce qui était déterminé par le contenu hallucinatoire des sujets schizophrènes) et des paramètres techniques utilisés afin d'adapter ce paradigme à la RMNf. Durant l'étude, chaque duo de sujets schizophrènes et sujets témoins appariés ont

entendu les trois blocs de mots dans l'ordre suivant R-A-R-H-R-A-R-H-R. Illustrons cela par l'exemple du duo 1 : 30 mots hallucinés ont pu être obtenu du sujet schizophrène appartenant à ce duo. Présentés à raison d'un mot toutes les deux secondes, la durée de la présentation de la liste H était donc de 60 secondes. Il en fut de même pour la liste A. En utilisant un temps de relaxation (TR) de trois secondes, nous avons ainsi obtenu 20 mesures pour la liste H et la liste A. En outre, nous avons utilisé pour ce duo une condition de base (R) représentant une durée de 24 secondes (soit huit mesures) afin de séparer les listes H et A. Enfin, un bloc de 39 secondes (i.e., 13 mesures) a été utilisé au début de l'expérience pour nous assurer de ne pas perdre d'images correspondant aux véritables stimuli (voir le Tableau 1 pour les paramètres utilisés pour les six duos).

Avant le début de l'expérience, les sujets ont visionné un film expliquant ce qu'est la RMN. Les sujets ont ensuite répondu à un questionnaire visant à s'assurer de l'absence de contre-indication à la RMN. Les sujets étaient par la suite insérés dans l'appareil, la tête immobilisée pour éviter les mouvements au cours de la séance de scanographie. Des écouteurs étaient alors introduits dans les deux oreilles afin d'entendre les mots présentés sur bande audio et de réduire significativement la perception du bruit généré par l'appareil de RMN. Enfin, les sujets étaient informés du début de l'expérience et la seule consigne qui leur était donnée était d'écouter passivement lors des conditions H, A et R. À la fin de l'expérience, une entrevue non standardisée mais semi-structurée était menée auprès des sujets. Les questions posées dans le cadre de cette entrevue visaient à vérifier si les sujets avaient bien entendu tous les mots et les avaient reconnus comme étant des mots jadis

hallucinés (dans le cas des sujets schizophrènes). Cette entrevue visait aussi à évaluer la proportion de mots qu'ils pensaient reconnaître comme ayant déjà fait partie de leur contenu hallucinatoire (pour les sujets schizophrènes), de même qu'à mesurer subjectivement leur réaction affective à ces mots tandis qu'ils les entendaient.

### **Acquisition et analyse des images**

L'acquisition des images a été faite par un appareil de RMNf de 1.5 Tesla (Magnetom Vision, Siemens Electric Erlangen). L'acquisition des images du cerveau entier (i.e., d'un volume) impliquait 28 tranches de cinq mm d'épaisseur. Un volume était obtenu à toutes les trois secondes pour les deux premiers duos et à toutes les 6.4 secondes pour les quatre autres duos. Ces tranches suivaient un plan axial incliné et aligné sur l'axe passant par les commissures cérébrales antérieure et postérieure (axe CA-CP). Les images fonctionnelles (images pondérées en T2\*) ont été acquises en utilisant une séquence pulsée écho-planaire (ou EPI) selon les paramètres suivants : TR = 3 ou 6.4 secondes, TE = 54 ms, Flip = 90\*, FOV = 215 mm, Matrice = 64 x 64 pour les deux premiers duos et 128 x 128 pour les quatre derniers duos. Les images anatomiques servant à localiser les activations cérébrales régionales étaient pondérées en T1 et obtenues à l'aide d'une séquence pulsée gradient-écho et des paramètres suivants : TR = 9.7 ms, TE = 4 ms, Flip = 12\*, FOV = 250 mm, Matrice = 256 x 256.

L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM 99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK). Les images ont été

réalignées afin de corriger les artéfacts dus aux micro-mouvements de la tête. Les images ont aussi été lissées et normalisées spatialement dans l'espace stéréotaxique de Talairach et Tournoux et elles ont été analysées à l'aide d'un modèle à « effets fixes ». Les soustractions suivantes ont été analysées pour chaque duo de sujets : 1) [(H-A) sujets schizophrènes moins (H-A) sujets témoins] – cette soustraction visait à identifier les régions cérébrales spécifiquement activées lorsque les sujets schizophrènes entendaient les mots de la liste H; 2) [(H-A) sujets témoins moins (H-A) sujets schizophrènes] - les régions cérébrales impliquées dans l'audition de la liste H chez les sujets témoins. Une correction de volume a été effectuée pour les régions d'intérêt faisant l'objet d'hypothèses à priori (i.e., cortex préfrontal et gyrus temporal supérieur). Pour ce faire, un seuil de  $P < 0.05$  a été utilisé.

## RÉSULTATS

### Entrevue suivant la fin de l'expérience

*Duo 1 (SL/FB)* : Le sujet SL a entendu tous les mots, il s'est senti inconfortable mais non halluciné. Il a estimé à deux-tiers le nombre de mots hallucinés (relativement à l'ensemble des mots présentés). Fait intéressant, ce sujet a rapporté qu'il «restait accroché » aux mots qu'il reconnaissait comme déjà hallucinés. Quant au sujet témoin FB, il a rapporté avoir entendu presque tous les mots. Ces mots n'évoquaient rien de spécial pour lui.

*Duo 2 (GD/CG) :* Le sujet GD a dit avoir été confortable au cours de l'expérience. Elle a affirmé avoir entendu tous les mots. Elle a reconnu quelques uns de ces mots comme faisant partie de ce qu'elle entendait lorsqu'elle était hallucinée. Ces mots ne l'ont pas affectée. Par ailleurs, elle a estimé à un tiers le nombre total de mots hallucinés. Quant au sujet témoin CG, elle a mentionné avoir entendu tous les mots. Celle-ci était confortable, n'étant pas dérangée par ce qu'elle entendait.

*Duo 3 (DB/DTH) :* Le sujet DB a confirmé avoir bien entendu tous les mots. Il a aussi rapporté que les mots « résonnaient » dans sa tête et créaient une impression d'écho ou de traînée sonore. Il a précisé ne pas se sentir halluciné. Le sujet DB a aussi estimé que tous les mots entendus faisaient partie du contenu hallucinatoire déjà expérimenté lors de ses épisodes psychotiques. Quant au sujet témoin DTH, il dit avoir entendu tous les mots. Il a aussi rapporté qu'il devait faire un effort pour comprendre ces mots et qu'il essayait de les analyser.

*Duo 4 (CGA/PC) :* Le sujet CGA dit avoir entendu tous les mots. Elle a aussi mentionné qu'elle avait eu des difficultés à les saisir car « à chaque fois que je réalisais l'arrivée d'un mot, je pensais qu'il était là depuis longtemps. C'est tout ce que j'entendais dans ma maladie, je crois que j'en ai pleuré.» Elle a cependant ajouté qu'elle savait ne pas être hallucinée. Le sujet CGA a estimé la proportion de mots hallucinés à 80%. Quant au sujet témoin PC, qui est éducatrice dans un service de psychiatrie, elle a mentionné avoir entendu tous les mots et faire le lien avec ce que des individus schizophrènes pouvaient

rapporter de leurs hallucinations. Elle a ajouté n'avoir pas eu le temps de penser à autre chose, étant concentrée afin de bien distinguer les mots.

*Duo 5 (FV/FG) :* Le sujet FV a dit avoir bien entendu tous les mots et en avoir été angoissée. Elle a aussi rapporté entendre les mots de façon bizarre, les mots résonnant dans sa tête même lorsqu'ils n'étaient plus là. Elle a estimé aux trois-quarts le nombre de mots hallucinés. Quant au sujet FG, celle-ci dit avoir entendu tous les mots. Elle a aussi mentionné que le bruit de l'appareil était audible mais pas suffisant pour perturber l'audition des mots de façon claire.

*Duo 6 (CM/PL) :* Le sujet CM a rapporté avoir bien entendu tous les mots. Il a mentionné qu'il croyait que l'appareil de RMNf réactivait ses hallucinations. Ce sujet a estimé aux trois-quarts le nombre total des mots hallucinés. Le sujet CM a aussi rapporté avoir eu de la difficulté parce qu'il ne réussissait pas à se débarrasser des mots, si bien qu'il lui semblait que les mots se chevauchaient. Quant au sujet témoin PL, il a dit avoir entendu tous les mots, trouvé l'expérience intéressante et ne pas avoir été perturbé par l'audition de ces mots.

## Données obtenues en RMNF

Tableau 2 : Contraste [(H-A) sujets schizophrènes moins (H-A) sujets témoins]

Duo	Régions (Aires de Brodmann)	Coordonnées	Z	P
1	Jonction du gyrus préfrontal médian (10) et du gyrus orbitofrontal à droite (11)	13 55 -18	4.28	≤ 0.007
	Jonction du gyrus préfrontal médian (10) et du gyrus orbitofrontal à gauche (11)	-13 55 -18	4.28	≤ 0.007
	Gyrus cingulaire antérieur à gauche (24 et 32)	-13 42 11	4.28	≤ 0.041
2	Aucune activation			
3	Gyrus orbitofrontal à droite (11)	13 5 -20	5.01	≤ 0.001
	Gyrus orbitofrontal à gauche (11)	-13 5 -20	5.01	≤ 0.001
	Gyrus cingulaire antérieur à droite (24 et 32)	-13 35 -5	5.01	≤ 0.001
	Gyrus parahippocampique à droite (35 et 36)	29 -35 -24	4.36	≤ 0.003
4	Gyrus orbitofrontal à droite (11)	27 42 -20	4.77	≤ 0.001
	Gyrus orbitofrontal à gauche (11)	-27 42 -20	4.77	≤ 0.001
	Région antérieure du lobe temporal supérieur à droite (38)	27 12 -35	5.52	≤ 0.001
5	Jonction du gyrus préfrontal médian (10) et du gyrus orbitofrontal à droite (11)	27 66 -15	4.52	≤ 0.002
	Jonction du gyrus préfrontal médian (10) et du gyrus orbitofrontal à gauche (11)	-27 66 -15	4.52	≤ 0.002
6	Gyrus préfrontal médian à gauche (10)	-6 60 3	4.25	≤ 0.005
	Gyrus temporal inférieur à droite (28 et 35)	28 -3 -20	4.78	≤ 0.001



Tableau 3 : Contraste [(H-A) sujets témoins moins (H-A) sujets schizophrènes]

Duo	Régions (Aires de Brodmann)	Coordonnées	Z	P
1	Gyrus préfrontal supérieur à gauche (8/9)	-29 42 30	5.01	$\leq 0.008$
2	Aucune activation			
3	Gyrus temporal supérieur droit – région antérieure (38)	47 20 -28	4.91	$\leq 0.0001$
4	Aucune activation			
5	Gyrus préfrontal supérieur à gauche (8)	-15 36 55	4.51	$\leq 0.002$
6	Aucune activation significative			

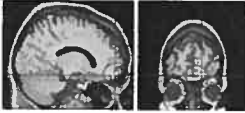
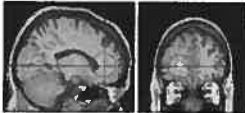
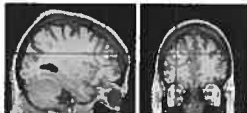
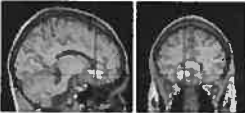
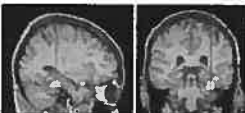
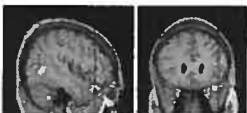
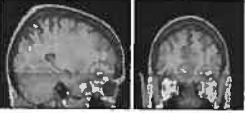
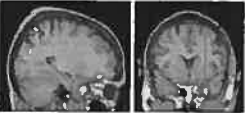
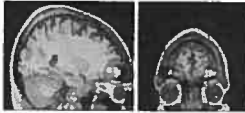
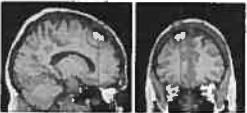
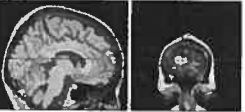
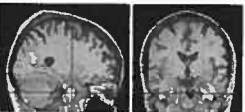
A) Comparaison [(H-A)Patient - (H-A)Témoin]		B) Comparaison [(H-A)Témoin - (H-A)Patient]	
<p><b>Duo 1</b></p>  <p>Jonction du cortex préfrontal médian (10) et du cortex orbitofrontal (11)  [(13 55 -18 et -13 55 -18); z = 4,28; p ≤ 0,007]</p>	 <p>Région antérieure du Gyrus cingulaire gauche (24 / 32) [(13 42 11); z = 4,28; p ≤ 0,041]</p>	 <p>Cortex dorsolatéral préfrontal gauche (8/9)  [(-29 42 30); z = 5,01; p ≤ 0,008]</p>	
<p><b>Duo 2</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Aucune activation</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>Aucune activation</b></p>	
<p><b>Duo 3</b></p>  <p>Gyrus préfrontal médian (11) bilatéralement/Gyrus cingulaire (24 / 32) bilatéralement  [(13 5 -20 et -13 5 -20) / [(13 35 -5 et -13 35 -5)]; z = 5,01; p ≤ 0,001]</p>	 <p>Gyrus parahippocampique droit (35 / 36)  [(29 -35 -24); z = 0,001; p ≤ 0,003]</p>	 <p>Gyrus parahippocampique droit (35 / 36)  [(29 -35 -24); z = 0,001; p ≤ 0,003]</p>	
<p><b>Duo 4</b></p>  <p>Gyrus préfrontal médian bilatéralement (11)  [(13 5 -20 et -13 5 -20); z = 5,01; p ≤ 0,001]</p>	 <p>Gyrus parahippocampique droit (35 / 36)  [(29 -35 -24); z = 0,001; p ≤ 0,003]</p>	<p style="text-align: center;"><b>Aucune activation</b></p>	
<p><b>Duo 5</b></p>  <p>Région latérale du cortex orbitofrontal bilatéralement (10/11) mais plus discrète à gauche  [(27 66 -15 et -27 66 -15); z = 4,52; p ≤ 0,002]</p>		 <p>Cortex dorsolatéral préfrontal gauche (8)  [(-15 36 55); z = 4,51; p ≤ 0,002]</p>	
<p><b>Duo 6</b></p>  <p>Cortex préfrontal médian gauche (10)  [(-6 60 34); z = 4,25; p ≤ 0,005]</p>	 <p>Gyrus temporal inférieur droit (28 / 35)  [(28 -3 -20) z = 4,78; p ≤ 0,001]</p>	<p style="text-align: center;"><b>Aucune activation</b></p>	

Figure 1 : A) Activations obtenues lors de la comparaison [(H-A) Sujets schizophrènes moins (H-A) Sujets témoins]; B) Activations obtenues lors de la comparaison [(H-A) Sujets témoins moins (H-A) Sujets schizophrènes]. La probabilité p réfère à un p corrigé pour un volume d'intérêt de 25 mm de rayon centré relativement aux coordonnées des diverses activations. La cote z a été obtenue pour les mêmes volumes d'intérêt. Les coordonnées sont celles correspondant à l'espace de Talairach et Tournoux.

## **DISCUSSION :**

### **L'entrevue**

L'entrevue a révélé que tous les sujets ont bel et bien entendu les mots des deux listes (H et A). À l'exception du sujet schizophrène du duo 2, tous les sujets schizophrènes ont rapporté avoir entendu plus de mots hallucinés que de mots non hallucinés dans une proportion d'au moins deux pour un ; ils ont également rapporté une distorsion dans la perception des mots. Toutes les descriptions faites par les sujets schizophrènes avaient en commun le fait d'une certaine persévérance des mots. Notre paradigme ne permettait pas de savoir si cette distorsion dans la perception des mots était spécifique aux mots hallucinés ou pas. Cependant, nous pouvons retenir que l'impact de l'écoute des mots n'est pas le même chez les sujets schizophrènes que chez les sujets témoins, ceux-ci n'ayant rapporté aucune distorsion.

Le sujet schizophrène du duo 2 faisait exception des autres sujets schizophrènes à bien d'autres égards. Ainsi, elle ne souffrait de schizophrénie que depuis trois ans (la moyenne du groupe étant de 16.7 années) ; elle n'a fait que deux rechutes (comparée à 7.6 rechutes comme moyenne du groupe); elle est de niveau universitaire ; elle est aussi la seule gauchère de tous les patients et la seule qui entendait la voix d'une femme au cours de ses HVA; enfin, son score au PANSS était très bas (34, score identique à celui de son sujet témoin).

Pour ce qui est des erreurs faites par les sujets schizophrènes au sujet de la proportion de mots hallucinés, quelques explications sont possibles. D'abord, il se peut que certains mots de la liste A faisaient partie du contenu verbal des HVA chez ces sujets, mais que cela arrive chez presque tous les patients nous paraît peu probable. L'autre possibilité est que les patients présentaient un biais au niveau de la reconnaissance des mots favorisant les mots hallucinés. Les études de Hoffman (24) montrant que les sujets hallucinés font plus d'erreurs de reconnaissance de mots que les sujets témoins, lorsque ces mots sont embrouillées, plaident en faveur de cette explication.

Même en période de rémission, les sujets schizophrènes ont utilisé des mots différents pour dire à peu près la même chose, soit qu'ils étaient conscients d'une persistance anormale de certains mots. Puisqu'ils ont rapporté avoir entendu plus de mots hallucinés que de mots appariés, on peut penser que ce sont plutôt les mots hallucinés qui occasionnent ce phénomène. Sur le plan neurophysiologique, ceci pourrait être associé à une perturbation au niveau de la mémoire de travail. En effet, les mots hallucinés y seraient retenus plus longtemps que les mots non hallucinés. Un tel phénomène a déjà été suspecté pour ce qui est du trouble obsessionnel compulsif (TOC) (37). Il est à souligner que ce trouble partage avec les hallucinations certaines caractéristiques comme l'aspect involontaire de la perception, un caractère intrusif de certaines représentations mentales et surtout l'incapacité du sujet à chasser ces représentations « de sa tête ».

## **Les activations cérébrales régionales**

Le paradigme expérimental utilisé a permis de mettre en évidence une différence entre les sujets schizophrènes et les sujets témoins en ce qui concerne le traitement des mots appartenant aux listes H et A. Par ailleurs, une certaine variabilité a été notée en ce qui a trait aux sujets aux deux groupes (schizophrènes et témoins). Cette variabilité peut être expliquée par le fait que, d'un duo à l'autre, le nombre de mots n'était pas toujours le même, les mots utilisés n'étaient pas les mêmes et les images anatomiques qui ont servi à situer les activations fonctionnelles dans l'espace de Talairach et Tournoux n'étaient pas les mêmes non plus.

Chez le duo 2, aucune activité hémodynamique n'a été détectée pour les soustractions [(H-A) sujet schizophrène moins (H-A) sujet témoin] et [(H-A) sujet témoin moins (H-A) sujet schizophrène]. Cela indique une absence de différence significative dans le traitement des mots de la liste H et de la liste A, que ce soit par le sujet schizophrène ou le sujet témoin. Les particularités du sujet GD telles que : la courte durée de la maladie ; le faible niveau de rechute ; le résultat du PANSS identique à celui du sujet témoin ; le fait d'entendre une voix de femme lors de ses hallucinations ; le fait de ne reconnaître que un tiers des stimuli comme étant des mots hallucinés et de ne pas rapporter de distorsion dans la perception des mots : ces particularités peuvent expliquer, du moins en partie, pourquoi le sujet GD a traité les mots de la liste H et ceux de la liste A de façon comparable. Parce que GD n'a identifié que un tiers des mots comme étant hallucinés et qu'elle a été le seul

sujet à entendre une voix de femme, la question de l'importance de l'aspect phonologique dans la mémorisation des mots hallucinés et/ou la facilité de leur rappel doit être posée.

Dans l'une de nos études précédentes (1), nous avons montré, chez un sujet schizophrène souffrant d'HA, une activation de l'aire auditive primaire lors de l'écoute de mots hallucinés (relativement à la perception d'un discours extérieur). Contrairement à ce résultat et à l'une de nos hypothèses, dans la présente étude, l'aire auditive primaire n'a été activée ni chez les sujets schizophrènes ni chez les sujets témoins. L'implication de l'aire auditive primaire dans le traitement des HVA demeure toujours controversée. Ainsi, tandis que chez des sujets hallucinés, Silberweig et al (35) et Copolov et al (15) n'ont pas observé d'activation de cette région cérébrale, Dierks et al (16) et notre groupe (1) ont pu mettre en évidence une telle activation. Nous avons proposé (1), en accord avec Dierks et al (16), que l'aire auditive primaire serait responsable de l'impression de réalité qui est associée aux HVA. Dans l'étude actuelle les mots de la liste H et de la liste A étaient présentés de manière externe. À notre avis, cela peut expliquer pourquoi ils ont été traités de la même façon dans l'aire auditive primaire, chez les sujets schizophrènes et chez les sujets témoins.

Pour les duos 1, 3, 4, 5 et 6, de façon générale les régions cérébrales impliquées dans le traitement des listes H et A n'étaient pas les mêmes chez les sujets schizophrènes et témoins. Ainsi, chez les sujets schizophrènes, le traitement des mots hallucinés a fait intervenir principalement le gyrus orbitofrontal (aire de Brodmann 11), le gyrus préfrontal médian (aire de Brodmann 10) et le gyrus cingulaire antérieur (aires de Brodmann 24 et 32)

(Tableau 2 et Figure 1A). Chez les sujets témoins, le traitement des mots hallucinés a été associé à une activation de la région antérieure du gyrus temporal supérieur droit (aire de Brodmann 38) chez le sujet témoin du duo 3, la jonction des aires de Brodmann 8 et 9 du gyrus préfrontal supérieur gauche chez le sujet témoin du duo 1, et l'aire de Brodmann 8 du gyrus préfrontal supérieur gauche chez le sujet témoin du duo 5 (Tableau 3 et Figure 1B).

Le cortex orbitofrontal et le cortex préfrontal médian sont associés au traitement cognitif des émotions (27, 29). Ces régions du cortex préfrontal semblent être particulièrement impliquées dans l'appréciation et la modulation des contingences émotionnelles associées à un stimulus donné. Ainsi, un singe dont le cortex orbitofrontal a été lésé continuera d'avoir de l'appétit mais sera moins sélectif dans le choix des aliments (30). De plus, un singe dont le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal médian ont été lésés sera toujours capable d'exprimer des émotions, mais elles seront inadaptées relativement à l'intensité et la signification du stimulus qui les a provoquées (14). Chez l'humain, un toucher léger avec une main douce procurant une sensation de plaisir va activer le cortex orbitofrontal tandis qu'un toucher plus fort avec une main de bois qui ne procure pas cette sensation va plutôt activer le cortex somatosensoriel primaire (30, 19). Par ailleurs, une lésion du cortex orbitofrontal et/ou du cortex préfrontal médian entraîne une perte de l'appréciation de l'aspect émotionnel des stimuli. Ainsi, suite à une lésion du cortex orbitofrontal/préfrontal médian, un individu va continuer à reconnaître les visages mais pas leur expression émotionnelle (25). En outre, ce type de lésion fait en sorte que cet individu ne peut plus apprendre par expérience. C'est pourquoi l'individu présentant une lésion de ce

genre continue de jouer aux jeux de hasard même après avoir essuyé de grosses pertes et en demeurant parfaitement au courant des règles de ce type de jeux (9, 31). À la lumière de ces données, nous proposons que dans cette étude, le cortex orbitofrontal/préfrontal médian des sujets schizophrènes réagit à l'aspect émotionnel des mots de la liste H plutôt qu'aux mots eux-mêmes. Cliniquement, les sujets souffrant de schizophrénie présentent une fragilité émotionnelle qui les amène à décompenser à l'occasion d'événements peu significatifs pour des individus sains. Ceci suggère que le cortex orbitofrontal/préfrontal médian, qui implémente le système d'analyse des stimuli et événements émotionnels et la régulation de l'affectivité, est probablement perturbé chez les sujets schizophrènes examinés dans la présente étude.

Cette région préfrontale est étroitement connectée au système limbique via les neurones dopaminergiques qui s'activent à chaque fois qu'une action doit être prise, et ce indépendamment de la nature de l'action (retrait ou rapprochement) ou du stimulus qui génère l'action (23). En vertu des connexions anatomiques qui unissent la région orbitofrontale/préfrontale médiane et le système limbique, cette région corticale est influencée par la mise sous tension, dans le système limbique, des neurones dopaminergiques en réaction à un plaisir appréhendé avant même sa consommation (12, 33). Ceci pourrait être mis en parallèle avec le comportement du sujet halluciné qui est capable de savoir qu'il est impossible d'entendre ce qui n'existe pas mais qui ne peut s'empêcher de croire qu'il l'entend. Par ailleurs, la capacité du cortex orbitofrontal/préfrontal médian d'associer un renforcement émotionnel positif ou négatif à



un stimulus donné a été soulevé afin d'expliquer le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) où cette région corticale est généralement hyperactive (7, 13). Dans le TOC, le cortex orbitofrontal/préfrontal médian attribuerait à un stimulus neutre (des pensées) une valeur émotionnelle négative (renforcement négatif). Ce renforcement produirait un surinvestissement de pensées, qui désormais deviendraient préoccupantes et occuperaient continuellement l'attention du sujet obsessionnel-compulsif. De manière similaire, les HA pourraient résulter elles aussi d'une hyperactivité du cortex orbitofrontal/préfrontal médian, ce qui conduirait à associer les mots hallucinés à un contenu émotif. Cette association procurerait une signification particulière sur le plan émotionnel, ce qui amènerait les sujets souffrant d'HVA à focaliser leur attention de façon soutenue et durable sur ces mots. Ce phénomène persisterait, même lorsque les sujets schizophrènes sont en rémission, mais de façon moins significative sur le plan clinique.

À ce sujet, Kapur a postulé que le rôle de la dopamine serait de médiatiser la conversion d'une représentation mentale d'un stimulus neutre en une entité attractive ou aversive [26]. Le système dopaminergique mésolimbique serait, selon lui, le lieu privilégié où cette transformation a lieu, permettant ainsi à un stimulus (pensée ou événement) devenu chargé d'énergie d'attirer l'attention, de diriger les actions et d'influencer les comportements orientés par l'atteinte d'un but précis à cause de son association avec une récompense ou une punition (10, 11). Nous ajouterons à ceci qu'un cortex orbitofrontal/préfrontal médian hyperactif pourrait, de par sa participation au système dopaminergique mésolimbique, contribuer à cette tâche d'attribution d'une émotion aux

stimuli. Une hyperactivité de la région orbitofrontale/préfrontale médiane pourrait résulter en la surpondération de l'aspect affectif irrationnel attribué à un stimulus donné, ce qui biaiserait son interprétation. Ce stimulus deviendrait alors plus attractif ou plus aversif que normalement. C'est pourquoi il pourrait retenir davantage l'attention du sujet halluciné et modifier ses perceptions et son comportement. La charge émotionnelle d'un stimulus conditionnerait le degré d'attention que le sujet halluciné lui prêterait. Dans les cas extrêmes, on peut imaginer qu'un stimulus interne trop chargé émotionnellement puisse accaparer toute l'attention du sujet halluciné et envahir sa conscience, au point d'être perçu comme une perception externe. Dépendamment du stimulus d'origine, ce mécanisme pourrait résulter en hallucination, délire ou obsession. Il n'est d'ailleurs pas habituel que le délire et les hallucinations existent simultanément chez le même individu, partageant les mêmes thèmes.

L'activation de la région antérieure du gyrus cingulaire (aires 24 et 32) dans les cas des sujets schizophrènes du duo 1 et 4 (activation associée à l'écoute de la liste H) n'a pas été observée chez les sujets témoins. Le cortex cingulaire antérieur, en raison de son lien avec les structures limbiques et l'aire prémotrice, ainsi que de son rôle dans les processus cognitifs impliquant les nouvelles tâches plutôt que les tâches routinières, a conduit certains auteurs à postuler une implication de cette région dans la genèse d'actions volontaires (20). La tâche à laquelle étaient soumis nos sujets étant une tâche de perception et non une tâche de production ou une tâche motrice, l'activation du cortex cingulaire antérieur chez les sujets schizophrènes (mais pas chez les sujets témoins) pourrait refléter la présence d'une

anomalie introduisant une confusion entre le système de perception et de production des mots, ce qui produirait une perturbation au niveau de la détection de leur origine interne ou externe.

Chez deux sujets schizophrènes, une activation du gyrus parahippocampique (aires de Brodmann 35/36) a été associée à l'écoute des mots de la liste H. Aucune activation de cette région cérébrale n'a été observée chez les sujets témoins. Cette activation parahippocampique pourrait être liée au rappel mnésique des mots appartenant à la liste H.

Les sujets témoins, étant donné qu'ils n'ont jamais été hallucinés, étaient théoriquement supposés ne montrer rien de particulier dans le traitement des mots de la liste H. En accord avec notre prédiction, ce traitement n'a pas entraîné d'activation dans les régions cérébrales impliquées dans l'analyse de l'information chargée émotionnellement. En outre, le traitement de ces stimuli a été associé à une activation du gyrus préfrontal supérieur gauche (jonction des aires 8 et 9 chez le sujet témoin du duo 1, aire 8 chez le sujet témoin du duo 5) et de la portion antérieure du cortex temporal supérieur droit (l'aire 38 chez le sujet témoin du duo 3). Les aires 8 et 9 sont particulièrement impliquées dans la mémoire de travail lorsqu'il s'agit de choisir parmi plusieurs choix possibles la réponse appropriée (22). Étant donné que les listes H et A se répétaient deux fois, il est probable que certains sujets témoins s'en sont rendu compte, et qu'ils se sont mis à appréhender l'arrivée de mots déjà entendus, utilisant ainsi leur mémoire de travail (ce qui ne fut pas le cas des sujets schizophrènes). Cependant, si cette hypothèse explique en partie la différence

entre les sujets schizophrènes et témoins, elle ne permet pas d'expliquer la différence entre les mots de la liste H et de la liste A chez les sujets témoins. Il est donc possible que certaines différences entre les mots des listes soient responsables de cette différence, malgré l'appariement des deux listes.

La portion antérieure du cortex temporal supérieur droit a été activée spécifiquement par les mots de la liste H chez un seul sujet schizophrène (duo 4) et un seul sujet témoin (duo 3). Dans les deux cas, l'activation a concerné plutôt le pôle antérieur du lobe temporal supérieur droit (aire 38) et non l'aire auditive primaire. Vu son activation dans un seul cas pour chaque groupe de sujets, l'implication de cette aire associative demeure possible pour des raisons non spécifiques.

### **Conclusions**

L'écoute des mots déjà entendus au cours des HVA a provoqué essentiellement chez les sujets en rémission depuis plus de une année l'activation du cortex orbitofrontal et du cortex préfrontal médian. Aucune activation n'a été observée dans ces régions cérébrales lors de l'écoute de mots appariés au niveau de la longueur, de la structure syllabique, de la fréquence d'usage, de la sémantique et de la valence affective. Par ailleurs, ces régions n'ont pas été activées chez les sujets témoins soumis à l'écoute des mots des listes H et A.

Les données cliniques indiquent que les mots hallucinés sont souvent chargés émotionnellement pour les sujets schizophrènes, qu'ils sont répétitifs d'un épisode

psychotique à l'autre et qu'ils se déclenchent souvent par des événements stressants pour ces sujets. Si nous tenons compte des diverses fonctions de ces régions préfrontales, nous arrivons à la conclusion que ces régions associeraient aux mots hallucinés une charge émotionnelle inappropriée, et qu'elles perdraient leur plasticité en raison d'une hyperactivité anormale, faisant en sorte que les sujets hallucinés se trouveraient à composer avec des émotions inappropriées et irrationnelles desquelles ils auraient de la difficulté à ne pas s'identifier. Cette étude de type exploratoire, constitue un premier jalon pour une fécondation réciproque entre l'approche phénoménologique et l'imagerie fonctionnelle. Malgré la taille plutôt modeste de l'échantillon, nous pensons que cette étude contribue à accroître nos connaissances et notre compréhension au sujet des HA et de la psychose en général. D'autres études sont souhaitables pour comprendre d'avantage ce mystérieux phénomène sensoriel qu'est l'hallucination.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AIT BENTALEB L, BEAUREGARD M, LIDDLE P et al. Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations : A functional magnetic resonance imaging case study. *Journal of Psychiatry & de neurosciences* 2002; 27:110-115.
2. AIT BENTALEB L, STIP E ET BEAUREGARD M. psychopathologie et bases neurobiologiques des hallucinations auditives dans la schizophrénie. *Santé mentale au Québec* 2000; 25 : 241-257.
3. AIT BENTALEB L, STIP E et BEAUREGARD M. Traitement cognitif du contenu verbal halluciné : tâche de décision lexicale. *Évolution psychiatrique*. 2003 sous presse.
4. AKINS KA, ET DENNETT DC. Who may I say is calling? *Behavioural and Brain Sciences* 1986; 9: 517-518.
5. ALPERT A. Language process and hallucination phenomenology. *Behavioral and Brain Sciences* 1986; 9: 618-519.
6. ANDREASEN NC et FLAUM M. Schizophrenia : the characteristic symptoms. *Schizophrenia bulletin* 1991; 49: 17-27.
7. BAXTER LRJr, SCHWARTZ JM, MAZZIOTTA JC et al. Cerebral glucose metabolism rates in non depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1560-1563.

8. BEAUDOT J. Fréquence d'utilisation des mots en français écrit contemporain. Montréal. Presse de l'Université de Montréal. 1992.
9. BECHARA A, DAMASIO H, TRANEL D et al. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*. 1997; 275: 1293-1295.
10. BERRIDGE KC et ROBINSON TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning or incentive salience? *Brain Res Rev*. 1998; 28: 309-369.
11. BERRIDGE KC. Pleasure, pain, desire and dread: hidden core processes of emotion in well being: the foundations of hedonic psychology. Kahneman D, Diener E, Schwartz N (Eds). New York. Russel Sage fundation, 1999.
12. BLACKBURN JR, PHILLIPS AG, JAKUBOVIC A et al. Dopamine and preparatory behavior, II: a neurochemical analysis. *Behav Neurosci*. 1989; 103: 15-23.
13. BREITER HC, KWONG KK, BAKER JR et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in patients with obsessive-compulsive disorder versus controls. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 595-606.
14. BUTTER CM et SNYDER DR. Alterations in aversive and aggressive behaviors following orbitofrontal lesions in Rhesus Monkeys. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 1972; 32: 525-565.

15. COPOLOV DL, SEAL ML, MARUFF P et al. Cortical activation associated with the experience of auditory hallucination and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry research: Neuroimaging* 2003; 122: 139-152.
16. DIERKS T, LINDEN DEJ, JANDL M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999; 22:615-21.
17. EY H. *Traité des hallucinations*. Paris. Masson et Cie Éditeurs. 1973.
18. FALLOON IR ET TALBOT RE. Persistent auditory hallucinations: coping mechanisms and implications for management. *Psychol Med* 1981;11:329-39.
19. FRANCIS S, ROLLS ET, BOWTEL R et al. the representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *NeuroReport*. 1999; 10: 453-459.
20. FRITH C et DOLAN R. Higher cognitive processes. Dans: Mazziotta and Frackowiak (Eds). *Human Brain Function*. Londres. Academic press. 1997.
21. FRITH CD ET DONE DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1988; 153: 437-443.
22. GOLDMAN-RAKIK P. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. In F. Plum and V Mountcastle (Eds). *Handbook of physiology: the nervous system*, vol 5, 337-417 Bethesda MD. American physiologic society. 1987.



23. HIKOSAKA K et WATANABE M. Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cerebral Cortex*. 2000; 10: 263-271.
24. HOFFMAN RE. Verbal hallucinations and language production processes in schizophrenia. *Behavioural and Brain Sciences* 1986; 9: 503-548.
25. HORNAK J, ROLLS ET et WADE D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioral changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*. 1996; 34: 247-261.
26. KAPUR S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 13-23.
27. LANE RD, REIMAN EM, AHERN GL, et al. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 926-933.
28. NAYANI TH ET DAVID AS. The auditory hallucinations: a phenomenological survey, *Psychological Medicine* 1996; 26: 177-189.
29. PHAN KL, WAGER T, TAYLOR SF et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*. 2002; 16: 331-348.

30. ROLLS ET. The functions of the orbitofrontal cortex. Dans Principles of Frontal Lobe Function. Stuss DT, Knight RT (Eds). Oxford NY. Oxford University Press. 2002.
31. ROLLS ET. The orbitofrontal cortex and reward. Cerebral Cortex. 2000; 10: 284-294.
32. SARTORIUS N, SHOPIRO R, ET JABLONSKY A. The international pilot study of schizophrenia, Schizophrenia Bulletin 1974; 1: 21-35.
33. SCHULTZ W, APICELLA P, SCARNATI E et al. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. J Neurosci. 1992; 12: 4595-4610.
34. SEDMAN G. Inner voices: Phenomenological and clinical aspects, British Journal of Psychiatry 1966; 112: 485-490.
35. SILBERSWEIG DA, STERN E, FRITH, C *et al.* A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 1995 ; 378 : 176 –179.
36. STANLEY RK, LEWIS AO et ABRAHAM F. positive and negative syndrome scale manual. New York. Multi-Health System Inc. 1986.
37. ZALD DH et KIM SW. The orbitofrontal cortex, Dans Stephen P Salloway, Paul F Mallow et James D Duffy (Eds). The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illnesses. Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc. 2001

## **Discussion et conclusion générales**

## Discussion et conclusion générales

### Discussion

En raison de la complexité des hallucinations, nous nous sommes limités dans le contexte de cette thèse à l'étude de quelques aspects des HVA. Certaines caractéristiques cliniques et épidémiologiques ont constitué notre point de départ : contenu verbal halluciné répétitif d'un épisode psychotique à l'autre même après plusieurs années de rémission; et, aspect émotif du contenu hallucinatoire et son déclenchement par des événements chargés émotionnellement pour le sujet. Ces caractéristiques phénoménologiques nous ont conduit à poser deux hypothèses. L'une suggère la persistance du contenu halluciné dans un lexique verbal spécifique aux mots hallucinés même pendant les périodes de rémission; et l'autre indique que les mots hallucinés sont chargés émotionnellement et amorcés par des phénomènes émotionnels. Comme tous les mots hallucinés ne sont pas nécessairement d'emblée chargés émotionnellement, nous pensons qu'un processus cognitif inapproprié leur attribue une charge émotionnelle importante même s'ils sont émotionnellement neutres au départ. Enfin, nous avons confronté les deux hypothèses les plus étudiées dans le domaine, soit celle de Dierks et al. (1999) et celle de Frith et Done (1988), dans une étude de cas unique (article 2).

Dans la revue de la littérature, rapportée en grande partie dans l'article 1, nous avons discuté de quelques hypothèses explicatives. De ces hypothèses trois nous semblent particulièrement intéressantes : 1) l'hypothèse de Frith et Done (1988), à l'effet que les HVA résultent d'un discours intérieur non reconnu par le sujet comme étant le sien; 2) l'hypothèse de Dierks et al. (1999), à l'effet que les HVA résultent d'une activité aberrante au niveau de l'aire auditive primaire; 3) l'hypothèse de Silbersweig et al. (1995), qui stipule qu'il y aurait implication des structures sous-corticales dans le mécanisme des hallucinations en tant que perception sans objet et des structures corticales en fonction des

modalités sensorielles impliquées. Enfin à ces trois hypothèses, nous ajouterons une autre qui n'a pas été rapportée dans l'article 1. Il s'agit de l'hypothèse de Jeannerod et al. (2003), qui stipule l'existence d'un trouble de l'attribution des actions. Ce modèle se fonde sur la notion de représentations partagées en ce sens qu'elles sont communes à l'exécution, à la simulation et à l'observation d'action indépendamment de qui agit. Notons que cette notion n'est pas abstraite et qu'elle est supportée par quelques études en neuroimagerie fonctionnelle qui mettent en évidence un réseau neuronal commun à l'exécution de ses propres actions, à la simulation mentale et à l'observation des actions effectuées par quelqu'un d'autre. Dans une méta-analyse, Grezes et Decety (2001) ont montré que les aires corticales présentes dans les trois tâches de façon consistante et significative sont : l'aire motrice supplémentaire (AMS), le cortex prémoteur dorsal et les lobes pariétaux supérieur et inférieur (incluant le gyrus supramarginal); ces régions sont généralement impliquées dans la génération de plans moteurs destinés à atteindre un but précis. Il existerait donc un mécanisme pour reconnaître l'auteur des actions dont la défaillance conduirait à la confusion. Si la confusion porte sur l'auteur du discours intérieur, elle pourrait se traduire par des HVA. L'intérêt d'un tel modèle réside dans le fait qu'il reflète bien la réalité clinique. Les sujets hallucinés souffrant de schizophrénie font en effet des erreurs d'attribution des actions dans les deux sens. Ils peuvent aussi bien attribuer leurs actions à autrui (hallucinations par ex.) qu'attribuer les actions d'autrui à eux-mêmes (cas des délires où ils pensent être auteurs d'actions qu'ils n'ont jamais posées).

À notre avis ces quatre différentes hypothèses ne s'excluent pas nécessairement. Au contraire, elles apportent chacune leur propre contribution à la compréhension du mécanisme des HVA. Cependant, du fait de la stabilité du contenu hallucinatoire à travers le temps, malgré des périodes de rémission parfois très longues, nous pensons que les mots hallucinés sont organisés en lexique spécifique à ces mots et que les quatre hypothèses présentées ci-dessus s'appliqueraient préférentiellement à ce lexique plutôt qu'à tout le langage de façon générale.

L'étude rapportée dans l'article 2 de cette thèse nous a permis de mettre en évidence plusieurs phénomènes et liens conceptuels intéressants : a) les HVA sont associées au même substrat neuroanatomique fonctionnel que l'écoute d'un discours externe; b) pour qu'il y ait HVA, il est nécessaire que leur intensité soit supérieure à celle du discours extérieur; c) l'aire auditive primaire est stimulée par les hallucinations et elle peut, comme l'a suggéré Dierks et al. (1999), être responsable de leur qualité proche de la réalité; et, d) une relation est possible entre l'hypothèse de Frith et Done (1988) et celle de Dierks et al (1999) En effet, la répétitivité du contenu hallucinatoire d'une rechute à l'autre suggère fortement que ce contenu est généré de manière interne, ce qui plaide en faveur de la théorie de Frith et Done (1988). Comme tout discours intérieur, ce contenu verbal engagerait les modules de production du langage et non nécessairement de la perception langagière. Cependant, même si dans l'étude rapportée dans l'article 2, nous n'avons pas pu mettre en évidence l'implication des aires corticales habituellement associées à la production du langage, l'activation de l'aire auditive primaire gauche chez le sujet durant une HVA suggère qu'il y a eu accès au langage intérieur impliquant cette aire probablement en raison d'une communication inappropriée entre les modules de production et de perception du langage. Et c'est probablement de cette dysfonction que proviendrait l'activité aberrante au niveau de l'aire auditive primaire avancée par Dierks et al. (1999). Notons que l'écoute des mots hallucinés (rapportée dans l'article 4), qui est une tâche de perception, a donné lieu à l'activation d'aires de production du langage (cortex préfrontal dans 5/6 des cas et gyrus cingulaire dans 2/6 des cas) chez les sujets souffrant de schizophrénie et ayant des antécédents d'HVA tandis que chez les témoins aucune de ces aires n'a été activée. Ceci suggère là encore, qu'il y a eu manque d'étanchéité entre les aires de perception et les aires de production du langage chez les sujets ayant des antécédents d'HVA. De façon plus générale, les modules de production sont censés être impliqués dans les actions volontaires, donc qui dépendent du sujet lui-même, tandis que les modules de perception reçoivent les stimuli qui viennent de l'extérieur et sont par conséquent généralement impliqués dans l'analyse des actions d'autrui. Ces deux modules serviraient donc à différencier l'auteur des actions (Friston et al., 1991). Une perturbation de ce

système (manque d'étanchéité entre les deux) risquerait alors d'induire une confusion dans l'identification de l'auteur des actions et, par conséquent, de contribuer à l'attribution de ses propres actions à autrui, ce qui est le cas des HVA. Ceci rappelle l'hypothèse de Jeannerod et al. (2003). Selon nos résultats (article 4), ce déficit semble restreint aux mots hallucinés.

Dans l'étude cognitive utilisant la tâche de décision lexicale rapportée dans l'article 3, nous avons trouvé que les sujets hallucinés en rémission et qui ont déjà eu des antécédents d'HVA font plus d'erreurs de reconnaissance des mots que les sujets témoins. Ces erreurs se produisent davantage pour les stimuli constitués des non-mots créés à partir des mots hallucinés que pour les non-mots créés à partir des mots témoins. Étant donné que les non-mots sont obtenus généralement par substitution d'une lettre ou deux ou encore par déplacement de lettres, on peut penser que les sujets en rémission mais avec antécédents d'HVA prenaient les non-mots dérivés des mots hallucinés pour des mots hallucinés. Chez les témoins ce phénomène n'a pas été observé. La reconnaissance des mots hallucinés est donc biaisée chez les sujets avec antécédents d'HVA comme cela a déjà été montré dans les études de Hoffman et Rapaport (1993). Nous avons montré dans cette même étude (article 3) que la vitesse de reconnaissance des mots est différente selon qu'il s'agisse de mots déjà hallucinés ou de mots témoins chez les sujets ayant des antécédents d'HVA. Aucune différence n'a été mise en évidence chez les sujets témoins entre les différentes catégories de mots. Ces résultats indiquent que contrairement aux sujets témoins, les sujets avec antécédents d'HVA, mais en rémission pendant l'étude, traitent de façon différente les mots déjà hallucinés relativement aux mots témoins. La reconnaissance des mots déjà hallucinés est biaisée puisque les sujets avec antécédents d'HVA en reconnaissent plus qu'il n'y en a en réalité, et ils reconnaissent ces mots plus rapidement (parce que amorcés probablement de manière plus rapide). Cette constatation renforce l'idée d'un lexique spécifique aux mots hallucinés. L'écoute des mots hallucinés (article 4) par des sujets les ayant déjà entendus au cours d'épisodes hallucinatoires (mais qui étaient en rémission depuis plus d'un an au

moment de l'étude) montre que ces mots impliquent des régions différentes de celles impliquées dans l'écoute des mots témoins. De plus cette différence n'a pas été observée chez les sujets témoins soumis aux mêmes stimuli. Ce résultat supporte à son tour l'idée d'un lexique verbal spécifique aux mots hallucinés.

Les régions activées par l'écoute chez les sujets en rémission depuis plus d'un an sont des régions habituellement impliquées dans le traitement des émotions. En effet, chez cinq sujets sur six, le cortex orbitofrontal et le cortex préfrontal médian ont été activés. Cette particularité évoque la possibilité que le lexique verbal des mots hallucinés trouve sa spécificité dans cet aspect émotionnel. De plus, étant donné que le cortex préfrontal médian et le cortex orbitofrontal sont impliqués dans la modulation des réponses aux stimuli par les contingences émotionnelles de ces stimuli, il est fort probable que cette modulation ait été perturbée chez les sujets hallucinés. Ainsi, des mots à contenu émotionnel faible, voire neutre, se trouvent associés à une charge émotionnelle importante et inappropriée. Cette charge émotionnelle pourrait à son tour attirer l'attention du sujet sur ces mots de façon soutenue et durable, biaisant ainsi leur perception. Le cortex préfrontal est une région impliquée dans les tâches volontaires et de production, son activation dans cette tâche de perception est plutôt intrigante, d'autant plus qu'elle n'est survenue que chez les sujets avec antécédents d'HVA (pas chez les sujets témoins) et qu'elle n'a pas eu lieu avec les mots non hallucinés. Nous pensons que l'écoute de ces mots a activé (comme lors des rechutes) le contenu émotionnel qui leur a été associé de façon inappropriée. De cette manière, l'écoute des mots hallucinés attire l'attention des sujets souffrant d'HVA. Ceci mettrait en jeu la mémoire de travail et résulterait en une répétition en boucle articulatoire (Baddeley, 1992) de ces mots. Cette répétition constituerait le discours intérieur d'où l'implication des aires de production du langage trouvée dans d'autres études (Cleghorn et al., 1990 et McGuire et al., 1993) L'intensité du matériel gardé en mémoire de travail pourrait être suffisamment importante pour avoir préséance sur le discours extérieur au niveau des aires



auditives primaires et donc donner lieu à l'impression de perception réelle (conformément aux résultats trouvés dans notre étude rapportée dans l'article 2).

L'hyperactivité du cortex préfrontal (4<sup>ème</sup> article), associée à l'écoute de mots hallucinés par des sujets avec antécédents d'HVA lorsqu'ils sont en rémission, pourrait indiquer, comme dans le cas du TOC, une perte de la plasticité du cortex préfrontal. Une telle hyperactivité expliquerait la persistance des mots hallucinés dans une mémoire spécifique, et ce même pendant les périodes de rémission. C'est probablement ce mécanisme qui empêche le sujet halluciné de se débarrasser de ses hallucinations, même lorsqu'il réussit à les concevoir comme des perceptions sans objet (souvent après une longue évolution de sa maladie).

En raison des multiples connexions entre le cortex préfrontal et les noyaux sous-corticaux, notamment ceux du système limbique, il n'est pas impossible que l'hyperactivité du cortex préfrontal soit secondaire à un dysfonctionnement des structures sous-corticales dopaminergiques situées en amont. L'implication de la dopamine dans les psychoses plaide en faveur de cette possibilité.

L'implication du cortex orbitofrontal dans la modulation des réponses par les contingences émotionnelles des stimuli semble être ici un point crucial. L'attribution à un stimulus neutre donné (un mot dans le cas des HVA) d'une charge émotionnelle forte rend ce stimulus plus préoccupant et plus actif. Ce processus constituerait le mécanisme primaire par lequel les hallucinations sont générées indépendamment de leur modalité sensorielle. La nature du stimulus (auditif, visuel ou autre), qui a été l'objet d'une modulation émotionnelle inappropriée, déterminerait la modalité sensorielle impliquée et constituerait le mécanisme secondaire des hallucinations. Ce mécanisme rappelle l'hypothèse proposée par Silbersweig et al. (1995) à l'effet que les structure cérébrales sous-corticales

expliqueraient l'hallucination en tant que perception sans objet tandis que les structures corticales en expliqueraient la modalité sensorielle spécifique.

Le mécanisme que nous soulevons ici relativement à l'attribution inappropriée d'une charge émotionnelle aux stimuli, lorsque appliqué aux pensées (et non aux perceptions), expliquerait l'aspect involontaire et l'incapacité du sujet à se débarrasser des idées obsédantes du TOC (qui implique, comme les HVA, une hyperactivité du cortex orbitofrontal - Baxter et al., 1988 et Breiter et al., 1996) À ce sujet, Akins et Dennet (1986) ont déjà proposé un lien possible entre les hallucinations et le TOC. Selon ces auteurs, les sujets schizophrènes auraient une imagerie mentale qui peut être très active et déborder sous forme de perte de contrôle par rapport à ce qui est imaginé. Une perte de contrôle totale pouvait conduire aux hallucinations tandis qu'une perte de contrôle partielle pouvait résulter en TOC. Dans ce contexte, l'hyperactivité du cortex orbitofrontal pourrait expliquer le phénomène rapporté par les sujets avec antécédents d'HVA lors de l'écoute des mots (article 4), à savoir une persistance inhabituelle des mots dans leur mémoire après les avoir entendus et une incapacité à s'en débarrasser.

Dans la pratique clinique quotidienne le délire et les hallucinations partagent souvent plusieurs caractéristiques : a) lorsque le délire et les hallucinations coexistent chez le même individu, ils partagent habituellement le même thème; b) le contenu du délire comme celui des hallucinations est souvent constant et répétitif d'un épisode psychotique à l'autre, qu'il soit accompagné ou pas d'hallucinations; c) le délire reste dormant pendant les épisodes de rémission (Kapur 2003). En raison de ses caractéristiques communes avec les hallucinations, nous pensons que le délire résulte d'un mécanisme similaire à celui des hallucinations à ceci près que ce ne sont pas les perceptions qui sont en jeu mais plutôt les idées et les pensées un peu comme dans le cas du TOC.

Que ce soit dans l'hallucination, le délire ou le TOC, le choix du contenu (mot perçu, pensée obsédante ou idée délirante) affecté par cette distorsion émotionnelle demeure obscur. Cependant, il est possible que l'émotion inappropriée qui est attribuée à un mot, une perception ou une pensée soit primaire et de cause vraisemblablement organique. Elle se manifesterait par un malaise que l'individu présente au début de sa maladie. Cliniquement on parle d'état prépsychotique, d'angoisse de morcellement, d'anxiété psychotique ou même de psychose indifférenciée pour qualifier cette angoisse flottante et non encore attribuée à rien par cet individu. Ce n'est que plus tard dans l'évolution que ce dernier commence à trouver un sens à ce qui lui arrive, à attribuer son angoisse jadis flottante à des éléments de sa réalité objective. Il puise dans sa mémoire et dans son environnement pour constituer son histoire psychotique. Il est probable que la proximité de l'émotion psychotique d'une émotion déjà connue (peur, tristesse, inquiétude, joie etc..) contribue à l'attribution de l'émotion encore flottante à un contenu spécifique. Ainsi, il est plus concevable de trouver un délire mégalomane et des hallucinations de contenu fort agréable chez un sujet maniaque et l'inverse chez le sujet déprimé. La peur va probablement rappeler un délire de persécution et l'audition de la voix de ses persécuteurs. Cette notion nous semble applicable à d'autres pathologies mentales, même non psychotiques. Par exemple, dans la dépression, le déprimé se pose souvent trop de questions sur son état, se remet en question, cherche l'origine de sa tristesse souvent dans son passé, son éducation, sa relation à ses parents ou à ses employeurs et cherche de façon sélective tout ce qui peut expliquer son malaise. Il trouve souvent plusieurs causes, mais sont-elles réellement à l'origine de son épisode dépressif? Lorsque pour des raisons connues (médication, thérapie...) ou inconnues (rémission spontanée), il n'est plus triste ni dépressif, toutes les questions disparaissent miraculeusement. Alors, les réponses à ces questions influençaient-elles sa maladie? Ou est-ce que c'est le fait de se poser toutes ces questions qui était symptomatique d'un malaise biologique primaire? Dans le cas des hallucinations et du délire on peut imaginer que l'angoisse est tellement forte et durable qu'elle biaise le jugement du sujet halluciné vraisemblablement au point d'altérer ses

perceptions (pour une bonne intégration des aspects phénoménologiques, cognitifs et biologiques des hallucinations, voir Kapur, 2003).

Cette discussion, bien que spéculative à plusieurs égards, souligne certaines pistes d'exploration possibles pour mieux comprendre les hallucinations. Si les réflexions précédentes fournissent un certain éclairage sur les hallucinations et éventuellement le délire, elles sont loin de donner une base acceptable pour l'explication des symptômes négatifs de la schizophrénie où l'on observe, par exemple, de l'émoussement affectif, une hypofrontalité et bien d'autres symptômes. La schizophrénie demeure à notre avis une maladie multifactorielle, ayant de multiples visages qui méritent d'être distingués et adressés séparément.

### **Limites méthodologiques et conceptuelles de nos études**

Nous avons tenté dans ces quatre études de faire un parallèle entre les données cliniques phénoménologiques et les données d'études cognitives et de neuroimagerie fonctionnelle. Ceci vaut aussi bien pour la persistance des mots hallucinés dans la mémoire pendant les périodes de rechute que pour l'aspect émotionnel des hallucinations. Nous nous sommes servis des données de la littérature sur le sujet afin de trouver un sens aux résultats trouvés. Ceci nous a conduit nécessairement à faire des inférences et des déductions plus ou moins solides, et ceci principalement pour deux raisons : 1) nos quatre études présentent chacune certaines faiblesses dont nous avons parlé dans les articles publiés et que nous récapitulerons plus loin; 2) les données de la littérature que nous avons utilisées sont issues d'études ayant elles-mêmes leurs propres limitations. La présence dans la littérature sur les hallucinations d'autant d'inconsistances en est une bonne illustration. Les données issues des études de neuroimagerie comportent leur propre lot d'incertitude en raison des difficultés de savoir ce que pense réellement les sujets au moment même de la prise d'images. Ceci invite à la prudence dans l'interprétation des résultats. Pour minimiser

l'impact d'une telle incertitude, nous avons bâti les trois études à partir de constatations cliniques et phénoménologiques simples et nous avons utilisé une tâche cognitive ayant fait ses preuves (la tâche de décision lexicale).

Parmi les limitations de nos études nous citerons rapidement les plus importantes puisque d'autres ont été déjà rapportées dans nos articles:

- 1) Le nombre de sujets. Dans la première étude (article 1), un seul cas. Bien qu'intéressant et unique, il n'est pas impossible que le résultat obtenu soit attribuable au hasard et que si l'on répétait l'étude, on obtiendrait des résultats différents. Dans les deuxième et troisième études (article 3 et 4), le nombre de sujets a été un peu plus élevé (6 sujets et 6 témoins), mais quant même trop faible pour permettre une puissance statistique suffisante, si bien que là encore, on n'est pas à l'abri de l'effet du hasard. Il eut été plus intéressant d'avoir un nombre plus élevé de sujets dans les trois études, mais le nombre de critères et la complexité des études ont été des facteurs fort limitant.
- 2) Le nombre élevé de critères à respecter dans les études 2 et 3 (articles 3 et 4). Pour en arriver à appairer les mots hallucinés aux mots témoins, il a fallu respecter plusieurs critères. Dans quelques cas il a été nécessaire de faire des compromis pour certains critères afin d'obtenir la meilleure approximation possible. Ce qui n'a pas été sans nuire à la validité de l'étude.
- 3) Le nombre de mots utilisés dans la tâche de décision lexicale (article 3) et dans la tâche de l'écoute de mots (article 4) a été plutôt faible, s'échelonnant de 16 à 32 mots hallucinés. Les résultats auraient été évidemment plus représentatifs si le nombre de mots avait été plus élevé.

Cependant, nous devons utiliser les mots hallucinés, dont le nombre est habituellement restreint.

- 4) Le choix de la tâche de décision lexicale avec comme variables d'intérêt la vitesse et l'exactitude de reconnaissance des mots. Ces deux variables ne permettent pas nécessairement de conclure à l'existence d'un lexique mental spécifique aux mots hallucinés, mais ils ont néanmoins montré que les mots hallucinés sont traités différemment des mots témoins.
- 5) Dans la tâche d'écoute des mots lors de l'étude de neuroimagerie (article 4), nous avons postulé que les mots hallucinés allaient donner une idée sur les structures cérébrales impliquées dans le traitement des hallucinations, or ceci n'est pas d'emblée certain. De plus, les mots étant idiosyncrasiques, ils ne permettent de faire que des études de cas et pas de groupe. Ceci limite considérablement la puissance statistique. Toutefois, on n'aurait de toute façon pu faire autrement, les stimuli en nature et en nombre étant différents d'un duo à l'autre.
- 6) En faisant une analyse cas par cas, la comparaison ne peut se faire avec des méthodes statistiques paramétriques, ce qui laisse planer un doute sur la nature des résultats.
- 7) La localisation en neuroimagerie des activations a pu donner lieu à certaines différences entre les sujet schizophrène et les sujets témoins des divers duos en raison des différences morphologiques entre les membres de ces duos.

En se rappelant qu'aucune méthode n'est parfaite, nous pensons avoir utilisé au mieux les outils dont nous disposions compte tenu du contexte dans lequel fut mené nos différentes études.

## **Conclusion**

De la revue de la littérature présentée dans l'article 1, et des trois autres études présentées dans les articles 2, 3 et 4, nous pouvons retenir les conclusions suivantes :

- 1) La phénoménologie et les résultats de l'étude des mots hallucinés en tâche de décision lexicale (article 3) ainsi que les résultats de l'étude d'IRMf au sujet de leur écoute (article 4) suggèrent que les mots hallucinés seraient organisés en lexique verbal spécifique.
- 2) Ce lexique des mots hallucinés continuerait d'être actif dans la mémoire des sujets avec antécédents d'HVA, même en période de rémission, tel que suggéré par les résultats de la tâche de décision lexicale (article 3) et l'écoute des mots hallucinés (article 4).
- 3) Il y aurait un aspect émotionnel important d'impliqué dans la psychopathologie des HA tel que suggéré par la phénoménologie des hallucinations (article 1). Les structures cérébrales habituellement impliquées dans le traitement cognitif des émotions seraient également impliquées dans la psychopathologie des HA, comme le suggère l'effet de l'écoute des mots hallucinés rapporté dans l'article 4.
- 4) Il y aurait compétition entre l'HVA et l'audition d'un discours externe pour les mêmes aires auditives, incluant l'aire auditive primaire (article 2).

- 5) Pour qu'il y ait survenue des hallucinations, il faut que l'intensité du signal qui leur est associé soit supérieure à celle du signal associé à l'écoute des stimuli verbaux externes au niveau de l'aire auditive primaire.

Ces conclusions, confrontées aux données de la littérature sur les fonctions des aires cérébrales impliquées dans le traitement des hallucinations, suggèrent qu'une perturbation vraisemblablement de nature biologique survient au niveau des régions cérébrales préfrontales et/ou sous-corticales associées au traitement de l'information émotionnelle. Cette perturbation conduirait à l'attribution inappropriée d'une charge émotionnelle forte à certains mots qui pourraient être à priori neutres émotionnellement. De ce fait, ces mots attireraient fortement l'attention du sujet halluciné de façon soutenue et durable. Les représentations mentales de ces mots impliqueraient comme tout discours intérieur les structures cérébrales impliquées dans la production du langage. En raison de leur intensité, ces représentations finiraient par prendre d'assaut les structures de perception du discours extérieur (audition normale), prenant le dessus sur la perception normale de la parole. L'accès à l'aire auditive primaire, habituellement réservée à la perception des stimuli externes, donnerait à ce langage interne une impression de réalité.

Pendant les périodes de rémission, l'aspect émotionnel des mots diminuerait d'intensité, accaparant moins l'attention du sujet avec antécédents d'HVA, ce qui diminuerait l'accès des mots concernés aux structures cérébrales primaires de la perception. La compétition pour les aires auditives primaires tournerait à l'avantage des stimuli d'origine externe, avec résolution clinique de l'hallucination. Les mots hallucinés demeureraient cependant présents à un niveau infra-clinique.

Cette tentative d'intégration de nos résultats aux données de la littérature - qui demeure spéculative à bien des égards, en raison notamment de la faiblesse



méthodologique et des limitations présentées ci-dessus - indique que les différentes hypothèses avancées pour l'explication des HVA peuvent s'intégrer et se compléter. D'autres études sont toutefois nécessaires afin de faire d'avantage de lumière sur le sujet.

Quelle que soit la validité de nos résultats, quelques aspects élaborés dans ce travail mériteraient d'être considérés dans nos interactions avec les sujets souffrant d'HVA. Parmi ces aspects notons l'importance de considérer la dimension émotionnelle des HVA, autant comme vécu associé à ce symptôme que comme stress environnemental susceptible de précipiter la survenue des HVA, de les aggraver ou d'en empêcher la résolution. Notons également la notion de persistance des hallucinations à un niveau infra-clinique au delà de la résolution clinique, qui se doit d'être considérée lors du suivi des sujets en rémission. Enfin la notion de compétition entre les hallucinations et l'audition pour les mêmes circuits neurologiques pourrait aussi être utilisée sur le plan thérapeutique. À ce sujet, les sujets hallucinés utilisent souvent spontanément la stimulation externe (par exemple, ils écoutent de la musique à l'aide de la radio walkman, portant des écouteurs sur les oreilles, même lorsqu'on leur parle) pour atténuer leurs HVA.

## **Bibliographie**

## Bibliographie

- Akins, K.A. & Dennett, D.C. (1986). Who may I say is calling? *Behavioural and Brain Sciences*, 9, 517-518.
- Alpert, A. (1986). Language process and hallucination phenomenology. *Behavioral and Brain Sciences*, 9, 618-519.
- Andreasen, N.C. & Flaum, M. (1991). Schizophrenia : the characteristic symptoms. *Schizophrenia bulletin*, 49, 17-27.
- Baddeley, A., 1992, Working memory, *Sciences*, 255, 256-259.
- Baxter, L. R. Jr., Schwartz Jm, Mazziotta J.C., Phelps, ME., Pahl. J.J., Guze, B.H. & Fairbanks, L. (1988). Cerebral glucose metabolism rates in non depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1560-1563.
- Breiter, H.,C., Rauch, S.L., Kwong, K.K., Baker, J.R., Weisskoff, R.M., Kennedy, D.N., Kendrick, A.D., Davis, T.L., Jiang, A., Cohen, M.S., Stern, C.E., Belliveau, J.W., Baer, L., O'Sullivan, R.L., Savage, C.R., Jenike, M.A. & Rosen, B.R. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 595-606.
- Buchanan, R.W. & Carpenter, W.T., (1997), Neuroanatomies of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 367-372.
- Chapman, L.J. et Chapman, J.P., (1989), Strategies for resolving heterogeneity of schizophrenics and their relatives using cognitive measures. *Journal of Abnormal psychology*, 98, 357-366.

- Cleghorn, J.M., carnett, E.S., Nahmias, C., Brown, G.M., Kaplan R.D., Szechtman, H., Szechtman, B., Franco, S., Dermer S.w. & cool, P. (1990). Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157, 562-570.
- Dierks, T., Linden, D.E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H. & Singer, W., (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22, 615-21.
- Ey, H. (1973). *Traité des hallucinations*. Paris. Masson et Cie Éditeurs.
- Falloon, I.R. & Talbot, R.E. (1981). Persistent auditory hallucinations: coping mechanisms and implications for management. *Psychol Med*, 11, 329-39.
- Fowler, D., Garety, P. & Kuipers, E. (1999). Thérapie cognitive comportementale des psychoses. *Santé Mentale au Québec*, 25 (1), 61-88.
- Franck, N. et Thibaut, F. (2003). *Hallucinations*. Encycl Med Chir. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris. Psychiatrie, 37-120-A-10, 18p.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P. & Frackowiak, R.S.J. (1991). Investigating a network model of word generation with positron emission tomography. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological sciences. London*, 244, 101-106.
- Frith, C.D. & Done, D.J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 153, 437-443.

- Gould, L.N. (1948). Verbal hallucinations and activity of vocal musculature. *American Journal of Psychiatry*, 105, 367-372.
- Grezes, J. & Decety, J. (2001). Functional anatomy of execution, mental simulation, observation and verb generation of actions : a meta-analysis. *Human Brain mapping*, 12, 1-19.
- Hoffman, R.E. & Rapaport, J. (1993). A psycholinguistic study of auditory/verbal hallucinations: Preliminary findings in: David, A.S, and Cutting, J.C., ed., *The neuropsychology of schizophrenia. Brain damage, behaviour and cognition series*. LEA Lawrence Erlbaum associates, publishers. Hillsdale (USA).
- Jeannerod, M., Farrer, C., Franck, N., Fourneret, P., Posada, A., Daprati, E. et Giergieff, N. (2003). Action recognition in normal and schizophrenic subjects. In Kircher, T., David, E. Eds. *Self and Schizophrenia*. Cambridge. Cambridge University press.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 13-23.
- Kraupl-Taylor, F. (1981). On pseudo-hallucinations. *Psychological Medicine*, 11, 26-279.
- Liddle, P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia.: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-157.
- Liddle, P.F. (1996). Functional imaging-schizophrenia. *British Medical Bulletin*, 52, 486-494.

- Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Jones, T., Hirsch, S.R. & Frackowiak, R.S.J. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 160,179-186.
- McGuire, P.K., Shah, G.M.S. et Murray, R.M., 1993, Increased blood flow in Brocas area during auditory hallucinations in schizophrenia, *Lancet*, 342, 703-706.
- Musalek, M., Podreka, I., Walter, H., Suess, E., Passweg, V., Nutzinger, D., Strobl, R. & Lesch, O.M. (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. *Comprehensive Psychiatry*, 30, 99-108.
- Nayani, T.H. & David, A.S. (1996). The auditory hallucinations: a phenomenological survey. *Psychological Medicine*, 26, 177-189.
- Sartorius, N., Shopiro, R. & Jablonsky, A. (1974). The international pilot study of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1, 21-35.
- Scott, J.& Wright, J.H. (1999). Thérapie cognitive des troubles mentaux graves et persistants. *Santé Mentale au Québec*, 25 (1), 89-100.
- Sedman, G. (1966). Inner voices: Phenomenological and clinical aspects, *British Journal of Psychiatry*, 112, 485-490.
- Siddle, R. & Turkington. (1999). De la formulation de cas à la prévention de rechute : une théorie cognitive systématique de la schizophrénie. *Santé Mentale au Québec*, 25 (1), 39-60.
- Silbersweig, D.A., Stern, E., Frith., C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenk, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S.E., Schnorr, L., Jones, T. & Frackowiak,

- R.S.J. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378, 176 –179.
- Strauss, M.E. (1993). Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 19, 215-231.
- Verdoux H, Van Os J. (2002). Psychotic symptoms in non clinical population and the continuum of psychosis. *Schizophrenia research*, 54, 59-65.

