

Séance dédiée : « Physiopathologie des maladies mentales : nouvelles acquisitions »

COMMUNICATION

Les syndromes hallucinatoires : que nous apprend la neuroimagerie ?

MOTS-CLÉS : SCHIZOPHRÉNIE. HALLUCINATIONS. NEUROIMAGERIE. GYRIFICATION

Hallucinatory syndromes: what can we learn from brain imaging?

KEY-WORDS: SCHIZOPHRENIA. HALLUCINATIONS. NEUROIMAGING. GYRIFICATION

Marion PLAZE *, Arnaud CACHIA *

RÉSUMÉ

Les hallucinations peuvent survenir dans de nombreuses pathologies mais sont particulièrement fréquentes dans la schizophrénie. Les hallucinations sont alors le plus souvent auditives avec la perception de mots ou de phrases, source de souffrance pour les patients et fréquemment à l'origine d'actes auto-agressifs. Dans un tiers des cas, ces hallucinations sont résistantes au traitement pharmacologique usuel. Le développement de la neuroimagerie a permis d'objectiver l'implication des régions du langage dans la survenue des hallucinations tant au niveau fonctionnel et anatomique, ouvrant des perspectives thérapeutiques nouvelles comme la modulation de l'activité de ces régions par des techniques de stimulation cérébrale. Enfin, les anomalies des sillons cérébraux associés aux hallucinations révèlent l'implication d'anomalies précoces du neurodéveloppement, lors de la genèse de ces structures corticales, dans la genèse du trouble schizophrénique et des hallucinations.

* Service hospitalo-universitaire, Centre hospitalier Sainte-Anne, INSERM 894 (Ste Anne) ;
e-mail : m.plaze@ch-sainte-anne.fr
Université Paris Descartes & IUF, CNRS 8240 (Sorbonne) et INSERM 894 (Ste Anne)

Tirés à part : Professeur Marion PLAZE, même adresse

Article reçu le 14 juin 2017, accepté le 19 juin 2017

SUMMARY

Hallucinations can occur in many pathologies but are particularly common in schizophrenia. Hallucinations in schizophrenia are most often in the auditory modality with the perception of words or sentences, causing pain for patients and frequently causing self-aggressive acts. In one third of cases, these hallucinations are treatment resistant. The development of brain imaging has made it possible to evidence the involvement of language regions in the occurrence of hallucinations at the functional and anatomical level, opening new therapeutic perspectives such as the modulation of the activity of these regions by brain stimulation techniques. Finally, the anomalies of the brain sulci associated with hallucinations reveal the implication of early anomalies of neurodevelopment, during the genesis of these cortical structures, in the genesis of schizophrenia and hallucinations.

INTRODUCTION

Le terme « hallucination » a été introduit par Esquirol (1838) qui le définissait comme « une perception sans objet ». Cette définition s'est imposée et se trouvera, après lui, reprise par tous. Les pathologies mentales (la schizophrénie et les troubles de l'humeur), les pathologies neurologiques (épilepsie, migraine, démences) mais aussi la prise de toxiques, la déprivation sensorielle peuvent entraîner des hallucinations. Toutefois, la pathologie dans laquelle on rencontre le plus fréquemment ce symptôme est la schizophrénie puisque 75 % des patients atteints de schizophrénie en souffrent [1]. Les hallucinations y présentent des caractéristiques particulières : prédominance de la modalité auditive des hallucinations, complexité verbale de ces dernières, adhésion délirante aux hallucinations plus marquée que dans les autres pathologies. De plus, elles posent souvent des problèmes thérapeutiques. En effet, les hallucinations résistent aux traitements pharmacologiques usuels chez 25 à 30 % des patients souffrant de schizophrénie [2]. Elles peuvent aussi majorer le risque de passage à l'acte autoagressif [3].

Les symptômes hallucinatoires ont été décrits de manière extensive par le passé [4]. La clinique ainsi que les études phénoménologiques des hallucinations auditives nous montrent la complexité et l'hétérogénéité du phénomène hallucinatoire [5]. Par exemple, pour certains patients, les hallucinations auditives ont une localisation spatiale nette, comme provenant de l'extérieur, tandis que pour d'autres, elles sont intrapsychiques, entendues à l'intérieur de la tête. Ou bien encore, alors que l'hallucination peut avoir la clarté des phénomènes perceptifs, elle peut aussi sembler plus abstraite, avoir les qualités d'une imagerie mentale.

Dès le dix-neuvième siècle, les psychiatres se sont interrogés sur la clinique et sur la physiopathologie des hallucinations verbales. Les discussions au sujet des théories explicatives des hallucinations furent alors riches et nourries. Les questions portaient sur l'analogie entre hallucinations et onirisme, faut-il nécessairement être aliéné pour être halluciné ? Les débats furent même parfois houleux comme par exemple lors des séances sur les hallucinations qui eurent lieu à plusieurs reprises à

la Société médico-psychologique durant les années 1885 et 1886. Un des points particulièrement débattus concernait l'origine périphérique ou central des hallucinations. Les hypothèses sur la physiopathologie des hallucinations auditives continueront d'évoluer en fonction des progrès de la connaissance neurologique. Ainsi, la découverte des aires cérébrales correspondant à la production et à la réception du langage, respectivement localisées par Broca en 1861 et Wernicke en 1874, permettra de proposer de nouveaux modèles des hallucinations auditives. Une telle avancée des connaissances conduira à proposer une analogie entre aphasie et hallucinations verbales. Dans les aphasies, le langage ferait pour ainsi dire défaut tandis qu'un excès de langage serait à l'origine des hallucinations verbales. Alors que l'aphasie résulte d'un défaut de fonctionnement des régions du langage, une excitation fonctionnelle de ces mêmes régions conduirait aux hallucinations verbales [6]. Un demi-siècle plus tard, l'implication des régions du langage dans les hallucinations auditives sera confirmée par les expérimentations de Penfield et par certaines observations cliniques. À partir des années 50, Penfield montre que la stimulation directe des régions temporales peut faire apparaître des « phénomènes psychosensoriels » en partie semblables à ceux spontanément observés dans les hallucinations auditives : sons de cloches, roulements de tambour, voix prononçant de simples mots [7]. Guyot rapporte lui, l'exemple d'une grande hallucinée, atteinte brusquement de thrombose Sylvienne, et qui perd dans l'instant même toutes ses hallucinations. Fort de ces arguments cliniques et expérimentaux, mettant en évidence l'implication des régions temporales dans les hallucinations, Guyot tente une infiltration de novocaïne dans la région temporale gauche chez une patiente souffrant d'hallucinations verbales sévères afin de la soigner [7].

Nombreuses ont été les hypothèses explicatives proposées au cours de l'histoire de la psychiatrie pour rendre compte du phénomène hallucinatoire [8]. Sources de spéculations et de débats, ce n'est que récemment que ces diverses hypothèses ont pu être testées grâce au développement des techniques en neuroimagerie anatomique et fonctionnelle. Les techniques de neuroimagerie anatomique ont permis une étude de la morphométrie cérébrale et la mise en évidence d'anomalies subtiles associées aux hallucinations auditives. Les techniques de neuroimagerie fonctionnelle permettent de mesurer *in vivo* chez l'homme plusieurs paramètres du fonctionnement cérébral, notamment le métabolisme et le débit sanguin cérébral, dans les conditions de repos et dans des conditions d'activation cérébrale lors d'une tâche cognitive contrôlée. La meilleure compréhension des régions cérébrales impliquées dans la survenue des hallucinations a aussi permis le développement de traitements innovants des hallucinations avec la neurostimulation qui permet de moduler l'activité de ces régions.

NEUROIMAGERIE ET BASES CÉRÉBRALES DES HALLUCINATIONS

Les premières études d'imagerie cérébrale enregistraient l'activation cérébrale au repos chez des patients souffrant d'hallucinations auditives comparée à celle de patients sans hallucination. Ces études utilisaient la tomographie par émission de

positon (TEP) qui permet de mesurer *in vivo* et de façon quantitative le métabolisme cérébral (consommation de glucose ou d'oxygène). Les résultats de ces premières études sont cependant contradictoires, cette variabilité des résultats pouvant certainement s'expliquer par l'absence de contrôle de l'état cognitif des sujets lors de l'imagerie fonctionnelle.

Les études de Silbersweig en TEP [9] et de Woodruff en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [10] publiées la même année, ont utilisé un design d'étude très élégant qui permet de « capturer en direct » les régions cérébrales associées aux hallucinations verbales. Dans ces études, les patients signalent le début et la fin des hallucinations verbales, le plus souvent à l'aide de boutons réponse. Ainsi, l'imagerie permet d'objectiver un phénomène aussi subjectif que l'est l'hallucination auditive. Ce sont cependant des études difficiles à réaliser parce qu'elles nécessitent que les patients recrutés aient une certaine conscience du caractère pathologique de leurs hallucinations ou tout au moins qu'ils puissent aisément les distinguer de la réalité afin d'indiquer avec suffisamment de précision le début et la fin du phénomène hallucinatoire. C'est probablement pourquoi il n'existe qu'une dizaine d'études utilisant un tel design dans la littérature. Une méta-analyse de cette dizaine d'études a mis en évidence l'activation des régions du langage, aire de Wernicke et de Broca, durant la survenue des hallucinations, confirmant ainsi les hypothèses faites un siècle plus tôt, mais aussi l'implication des régions cingulaires antérieures et des régions hippocampiques [11].

Une méthode alternative d'étude des corrélats cérébraux des hallucinations auditives est la méthode dite d'« interférence cognitive ». L'interférence cognitive consiste à étudier l'impact d'une variable clinique, dont on cherche à connaître les corrélats cérébraux, sur une tâche cognitive pour laquelle, au contraire, les corrélats cérébraux sont bien connus. Nous avons ainsi testé en IRM fonctionnelle l'hypothèse de la compétition entre perception du langage et hallucinations auditives chez 15 patients souffrant de schizophrénie et d'hallucinations auditives résistantes [12]. Les patients devaient écouter des phrases en alternance avec du silence. Nous avons détecté une corrélation négative entre l'activation de la région temporale postérieure gauche, région de Wernicke, et la sévérité des hallucinations auditives, confirmant ainsi notre hypothèse. Ces résultats mettent donc également en évidence l'implication de la région de Wernicke dans la survenue des hallucinations auditives. Ils soutiennent également l'existence d'une compétition entre perception du langage et hallucinations chez les patients souffrant de schizophrénie, compétition qu'utilisent souvent les patients pour soulager leurs symptômes hallucinatoires.

À côté de l'implication fonctionnelle des régions du langage dans les hallucinations auditives, l'étude de l'anatomie cérébrale a montré que la structure même de ces régions était également altérée chez les patients hallucinés. Une méta-analyse a mis en évidence une réduction du volume de matière grise de la région de Wernicke chez les patients hallucinés par rapport à des sujets sains. Une altération du faisceau arqué, faisceau de matière blanche reliant les régions de Broca et de Wernicke, a également été retrouvée chez les patients souffrant d'hallucinations auditives [13].

Cette altération du faisceau reliant Broca et Wernicke soutient l'hypothèse d'une altération du *self-monitoring* dans le mécanisme hallucinatoire [14]. En effet, chez le sujet sain, les copies efférentes de l'activité motrice inhibent les régions sensorielles permettant au sujet de s'identifier comme l'auteur de ses actions. Chez les patients hallucinés, la copie efférente de Broca vers Wernicke ferait défaut, comme l'a démontré l'absence de désactivation de la région de Wernicke lors de la production de langage intérieur chez les patients hallucinés [15].

D'un point de vue thérapeutique, la mise en évidence de l'activation de la région de Wernicke lors des hallucinations auditives a permis de proposer une innovation thérapeutique dans la prise en charge des hallucinations auditives pharmacorésistantes. Hoffman fut le premier à montrer que l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) à fréquence inhibitrice en regard de la région de Wernicke permet de diminuer l'intensité des hallucinations auditives [16]. Depuis cette première étude, de nombreuses études ont confirmé cette efficacité thérapeutique avec une taille d'effet significative [17]. Est-ce que la localisation individuelle de la région à stimuler, prenant en compte l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau de chaque patient, permettrait d'améliorer encore cette efficacité thérapeutique ? C'est la question à laquelle tente actuellement de répondre le PHRC Multimodal (Pr Jardri, Lille). Une autre technique de stimulation cérébrale, la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS), particulièrement aisée d'utilisation, semble également prometteuse dans le traitement des hallucinations auditives [18].

DE LA PHÉNOMÉNOLOGIE AU DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

La grande variabilité phénoménologique des hallucinations a été décrite de façon extensive par le passé. Parmi cette variété phénoménologique, trois dimensions principales se distinguent : la complexité du langage, la localisation spatiale des hallucinations et l'attribution à soi ou à autrui des hallucinations [19]. La question que nous nous sommes posée était de savoir si l'on peut identifier les bases cérébrales et neurodéveloppementales de ces dimensions phénoménologiques.

La première étude que nous avons réalisée a consisté à comparer les anatomies des sillons corticaux de 30 patients souffrant d'hallucinations auditives résistantes à celles de sujets témoins [20]. Une diminution de la surface des sillons situés dans les régions cérébrales du langage a été mise en évidence chez les patients hallucinés, soulignant l'implication de l'anatomie des régions du langage dans les hallucinations auditives.

La deuxième dimension phénoménologique des hallucinations auditives est la localisation spatiale des hallucinations. Baillarger a été le premier psychiatre à distinguer deux types d'hallucinations auditives suivant cette dimension : les hallucinations psychosensorielles, où les perceptions paraissent provenir des organes des sens, et les hallucinations psychiques, où les phénomènes sans caractère sensoriel se

communiquent directement aux pensées du sujet [21]. Pour étudier les bases cérébrales de la localisation spatiale des hallucinations auditives, nous avons comparé en premier lieu la volumétrie cérébrale entre des patients ayant uniquement des hallucinations externes et des patients ayant uniquement des hallucinations internes [22]. Une différence de volume a été identifiée dans la région postérieure du gyrus temporal supérieur droit, région impliquée dans la localisation spatiale des sons [23]. En utilisant des méthodes informatiques sophistiquées de morphométrie cérébrale, nous avons montré que cette différence de volumétrie était liée à une variation subtile de position de la jonction entre le sillon temporal supérieur et le sillon angulaire droit. Or ces 2 sillons apparaissent initialement séparés par un gyrus et ce gyrus va ensuite s'enfouir entre la 28 et la 29^e semaine d'aménorrhée créant ainsi la jonction entre les deux sillons. Nous pouvons spéculer que des anomalies spécifiques du neurodéveloppement durant cette période de la vie fœtale chez les patients avec des hallucinations internes ou externes ont entraîné une disjonction sulcale chez les patients hallucinés avec un impact ultérieur sur la phénoménologie des hallucinations auditives.

Enfin la troisième dimension phénoménologique des hallucinations auditives est l'attribution des hallucinations à soi ou à autrui, c'est à dire la croyance que les patients développent concernant l'origine des voix qu'ils entendent. L'étude anatomique de la partie postérieure de la vallée Sylvienne droite, une région centrale de la conscience de soi, a révélé une différence dans l'organisation spatiale des sillons de cette région entre les patients qui se reconnaissent comme à l'origine des hallucinations et ceux qui attribuent à une autre cause l'origine de leurs hallucinations, les premiers ayant une organisation semblable à celle des sujets sains alors que, pour les seconds, l'organisation est très différente [24]. De façon intéressante, il a été montré que l'organisation spatiale des sillons de cette région est reliée à la connectivité entre les régions frontales et pariétales [25].

Comme nous l'avons vu, les différences de sulcation chez les patients souffrant d'hallucinations auditives renvoient à des anomalies neurodéveloppementales précoces. Si la schizophrénie débute le plus souvent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte sous l'influence de différents facteurs, on sait que le début de la maladie correspond à une transition psychotique chez un sujet vulnérable. Cette vulnérabilité s'est constituée très tôt, durant la vie fœtale, sous l'influence de différents facteurs qu'ils soient génétiques ou environnementaux [26]. La deuxième atteinte a lieu au moment de la maturation cérébrale à l'adolescence et au début de l'âge adulte, maturation qui est caractérisée par un intense élagage synaptique [27]. Les anomalies de sulcation observées chez les patients hallucinés seraient ainsi la trace d'anomalies précoces du développement cérébral.

CONCLUSION

Si les hypothèses physiopathologiques concernant les bases cérébrales des hallucinations sont anciennes, l'avènement de la neuroimagerie a permis de les tester

scientifiquement. Il a ainsi été montré que la survenue des hallucinations auditives est sous-tendue par le fonctionnement anormal des régions du langage et notamment de la région de Wernicke. Des anomalies anatomiques de ces régions ont également pu être reliées aux hallucinations ainsi que des anomalies de la connectivité au sein du réseau du langage. Les bases cérébrales de la phénoménologie subtile des hallucinations auditives ont aussi pu être objectivées et associées à des variations de la sulcation cérébrale, soulignant le caractère neurodéveloppemental de la physiopathologie de la schizophrénie. Enfin, l'identification des bases cérébrales des hallucinations a ouvert la voie à des thérapeutiques de stimulation cérébrale focalisée permettant de diminuer les hallucinations auditives pour lesquelles la pharmacorésistance est fréquente.

RÉFÉRENCES

- [1] Nayani TH, David AS. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med.* 1996;26(1):177-89.
- [2] Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res.* 1998;32(3):137-50.
- [3] Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4 Suppl):81-90.
- [4] Ey H. *Traité des hallucinations.* Masson, editor. Paris 1978 1978.
- [5] Allen P, Modinos G, Hubl D, Shields G, Cuchia A, Jardri R, et al. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):695-703.
- [6] Ségla J. *Des troubles du langage chez les aliénés.* Paris: J Rueff et cie;1892.
- [7] Penfield W, Perot P. The Brain's Record of Auditory and Visual Experience. A Final Summary and Discussion. *Brain.* 1963;86:595-696.
- [8] Jardri R, Cuchia, A., Thomas, P., Pins, D. *The Neuroscience of hallucinations.* New-York: Springer;2013.
- [9] Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenok S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature.* 1995;378(6553):176-9.
- [10] Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SC, et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry.* 1997;154(12):1676-82.
- [11] Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2011;168(1):73-81.
- [12] Plaze M, Bartres-Faz D, Martinot JL, Januel D, Bellivier F, De Beaurepaire R, et al. Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2006.
- [13] Geoffroy PA, Houenou J, Duhamel A, Amad A, De Weijer AD, Curcic-Blake B, et al. The Arcuate Fasciculus in auditory-verbal hallucinations: a meta-analysis of diffusion-tensor-imaging studies. *Schizophr Res.* 2014;159(1):234-7.
- [14] Frith C. The neural basis of hallucinations and delusions. *C R Biol.* 2005;328(2):169-75.

- [15] Simons CJ, Tracy DK, Sanghera KK, O'Daly O, Gillean J, Dominguez MD, et al. Functional magnetic resonance imaging of inner speech in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(3):232-7.
- [16] Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry*. 1999;46(1):130-2.
- [17] Demeulemeester M, Amad A, Bubrowszky M, Pins D, Thomas P, Jardri R. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry*. 2012;71(6):e15-6.
- [18] Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(7):719-24.
- [19] Stephane M, Thuras P, Nasrallah H, Georgopoulos AP. The internal structure of the phenomenology of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*. 2003;61(2-3):185-93.
- [20] Cachia A, Paillere-Martinot ML, Galinowski A, Januel D, de Beaurepaire R, Bellivier F, et al. Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *Neuroimage*. 2008;39(3):927-35.
- [21] Baillarger J. Des hallucinations des causes qui les produisent et des maladies qu'elles caractérisent. JB Baillière. 1846.
- [22] Plaze M, Paillere-Martinot ML, Penttila J, Januel D, de Beaurepaire R, Bellivier F, et al. "Where do auditory hallucinations come from?" – a brain morphometry study of schizophrenia patients with inner or outer space hallucinations. *Schizophr Bull*. 2011;37(1):212-21.
- [23] Brunetti M, Belardinelli P, Caulo M, Del Gratta C, Della Penna S, Ferretti A, et al. Human brain activation during passive listening to sounds from different locations: an fMRI and MEG study. *Hum Brain Mapp*. 2005;26(4):251-61.
- [24] Plaze M, Mangin JF, Paillere-Martinot ML, Artiges E, Olie JP, Krebs MO, et al. "Who is talking to me?" – Self-other attribution of auditory hallucinations and sulcation of the right temporoparietal junction. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):95-100.
- [25] Leonard CM, Eckert MA, Kuldau JM. Exploiting human anatomical variability as a link between genome and cognome. *Genes Brain Behav*. 2006;5 Suppl 1:64-77.
- [26] Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1228-38.
- [27] Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(21):8174-9.