

Université de Montréal

**PSYCHOTHÉRAPIE EN RÉALITÉ VIRTUELLE POUR
TRAITER LES HALLUCINATIONS AUDITIVES
RÉFRACIAIRES DE LA SCHIZOPHRÉNIE :
UN ESSAI CLINIQUE PILOTE**

par Olivier Percie du Sert

Département de psychiatrie
Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences biomédicales
option sciences psychiatriques

Août 2017

© Olivier Percie du Sert, 2017

Résumé :

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère et chronique qui pose des défis considérables. Alors que de nombreuses interventions pharmacologiques et psychosociales sont disponibles, un patient sur trois demeure résistant aux traitements et souffre de symptômes psychotiques persistants, notamment des hallucinations auditives verbales (AVH) pouvant être extrêmement invalidantes. Récemment, la thérapie Avatar a montré un large effet thérapeutique sur la sévérité des hallucinations auditives verbales ($d = 0,8$) en permettant aux patients d'engager un dialogue avec une représentation informatisée de leur(s) voix (Craig et al., 2017). Ces résultats très prometteurs ont été étendus par notre équipe lors d'une thérapie assistée par réalité virtuelle immersive (VRT). La présente étude consiste en un essai clinique de phase II, randomisé, contrôlé et suivant un devis partiellement croisé de 7 semaines. Dix-neuf patients atteints de schizophrénie et souffrant AVH réfractaires ont été recrutés pour suivre aléatoirement, soit la thérapie assistée par réalité virtuelle, soit leur traitement habituel (TAU). Le traitement habituel des patients consistait en la prise d'antipsychotique et des rencontres habituelles avec leur équipe traitante. Après 7 semaines, le groupe TAU recevait également la VRT. Une évaluation clinique avait lieu avant et après la VRT ou le TAU, puis 3 mois ensuite. L'évolution des symptômes a été analysée grâce à un modèle linéaire à effets mixtes. Nos résultats ont montré que la VRT produit une amélioration significative de la sévérité des AVH et particulièrement la détresse associée ($d=1,2$), des symptômes dépressifs et de la qualité de vie se maintenant jusqu'à 3 mois. La VRT est une intervention novatrice très prometteuse dans le traitement des AVH réfractaires de la schizophrénie.

Mots-clés : Schizophrénie, hallucinations auditives, résistance aux traitements, psychothérapie, réalité virtuelle, avatar

Abstract :

Schizophrenia is a chronic and severe psychiatric disorder that poses significant challenges. While many pharmacological and psychosocial interventions are available, many treatment-resistant schizophrenia patients continue to suffer from persistent psychotic symptoms, notably auditory verbal hallucinations (AVH), which are highly disabling. This unmet clinical need requires new innovative treatment options. Recently, a psychological therapy using computerized technology has shown large therapeutic effects on AVH severity ($d=0.8$) by enabling patients to engage in a dialogue with a computerized representation of their voices (Craig et al., 2017). These very promising results have been extended by our team using immersive virtual reality (VR). Our study was a 7-week phase-II, randomized, controlled, partial cross-over trial. Nineteen schizophrenia patients with refractory AVH were recruited and randomly allocated to either VR-assisted therapy (VRT) or treatment-as-usual (TAU). The group allocated to TAU consisted of antipsychotic treatment and usual meetings with clinicians. The TAU group then received a delayed 7 weeks of VRT. A follow-up was ensured 3 months after the last VRT therapy session. Changes in psychiatric symptoms, before and after TAU or VRT, were assessed using a linear mixed-effects model. Our findings showed that VRT produced significant improvements in AVH severity, particularly associated distress ($d=1.2$), depressive symptoms and quality of life that lasted at the 3-month follow-up period. VRT is a highly novel and promising intervention for refractory AVH in schizophrenia.

Keywords : Schizophrenia, auditory hallucinations, treatment-resistance, psychotherapy, virtual reality, avatar

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des abréviations	v
Remerciements	vii
Introduction	1
1. La schizophrénie	1
1.1. Épidémiologie.....	1
1.2. Facteurs de risques	2
1.3. Comorbidité.....	2
1.4. Mortalité.....	3
2. La symptomatologie	4
2.1. Les symptômes cognitifs.....	4
2.2. Les symptômes négatifs.....	5
2.3. Les symptômes positifs	5
3. Les hallucinations	7
3.1. Définition.....	7
3.2. Épidémiologie.....	7
3.3. Phénoménologie.....	8
3.4. Modèles de compréhension des hallucinations auditives verbales.....	11
4. Les traitements et la résistance aux traitements	16
4.1. Résistance aux traitements.....	16
4.2. Traitement pharmacologique.....	17
4.3. Traitements psychologiques.....	19
5. La réalité virtuelle	24
5.1. L'immersion.....	24
5.2. La présence.....	25
5.3. Les applications thérapeutiques de la réalité virtuelle en psychiatrie.....	26

Méthode : plan de traitement	36
1. Thérapie en réalité virtuelle pour les hallucinations auditives (VRT)	36
1.1. Séance 0 : Création de l'avatar.....	36
1.2. Séance 1 : Confrontation.....	37
1.3. Séance 2 : Ouverture.....	39
1.4. Séance 3 : Réconciliation.....	40
1.5. Séance 4 : Revalorisation.....	41
1.6. Séance 5 : Renforcement.....	43
1.7. Séance 6 : Consolidation	44
Article	45
Discussion	66
1. Autres explications potentielles.....	69
2. Forces et limites de l'étude.....	72
3. Étude de cas	73
3.1. Avant la thérapie en réalité virtuelle.....	73
3.2. Pendant la thérapie en réalité virtuelle.....	76
3.3. Après la thérapie en réalité virtuelle.....	77
Conclusion	78
Annexe 1	i
Annexe 2	ii
Annexe 3	iii
Annexe 4	iv
Annexe 5	v

Liste des abréviations

AT : Thérapie Avatar

AVH : Hallucinations auditives verbales

BDI : *Beck depression inventory*

CBTp : Thérapie cognitivo-comportementale pour la psychose

OR : Rapport de cote

PANSS : *Positive and negative syndrom scale*

PSYRATS : *Psychotique symptoms rating scales*

RR : Risque relatif

SCZ : Schizophrénie

TAU : Traitement habituel

TRS : Schizophrénie résistante aux traitements

VRET : Thérapie par exposition en réalité virtuelle

VRT : Thérapie assistée en réalité virtuelle

VR : Réalité virtuelle

À Sharm,

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur principal de recherche, le Dr Alexandre Dumais pour m'avoir donné la chance de travailler sur un projet aussi fascinant. Tu m'as fait découvrir la psychiatrie et la recherche clinique. Aujourd'hui, j'ai enfin acquis la certitude d'avoir trouvé ma voie, pour cela je t'en suis extrêmement reconnaissant.

Au Dr Stéphane Potvin, mon codirecteur de recherche. J'essaierai de ne pas m'éparpiller, merci infiniment pour ton aide, tes conseils et tes encouragements, cela a été grandement apprécié. Merci de constamment stimuler ma réflexion, j'apprends énormément à tes côtés.

Je n'oublierai certainement pas Mélanie qui m'apprit le sens du mot « empathie » ou Richard qui m'a montré l'importance de notre travail. Merci Andràs, pour ton enthousiasme indéfectible et les nombreux *lift*, sans toi je n'aurais jamais eu d'accident de voiture. Merci Jules d'essayer en permanence de me communiquer ta passion pour les statistiques et Laura, pour m'avoir nourri à base de pâtisseries et chocolats italiens.

Merci à tous de m'avoir soutenu chacun à votre façon et m'avoir fait grandir. Merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie, je les espère encore nombreux à venir.

Introduction

1. La schizophrénie

1.1. Épidémiologie

La schizophrénie (SCZ) est un trouble psychiatrique chronique et l'une des 15 principales causes d'invalidité dans le monde (Vos et al., 2015). Sa prévalence à vie varie géographiquement (entre 0,2 et 1,2 %), mais en moyenne près de 4 personnes sur 1000 développeront ce grave trouble de santé mentale au cours de leur vie (Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005; Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2006). Au total, cela représente plus de 21 millions de personnes touchées à travers le monde (WHO, 2017), dont 300 000 au Canada (CMHA, 2017). La SCZ a un effet dévastateur chez les personnes qui en souffrent, les frappant dans toutes les sphères de la vie. Le fonctionnement est gravement impacté, avec 60 à 90 % des patients étant sans emplois (Marwaha & Johnson, 2004) et 60 à 75 % n'étant pas en mesure de vivre de façon autonome (Harvey et al., 2012). Sans surprise, il s'agit d'un fardeau économique considérable pour la société. Le coût annuel de la SCZ dans le monde oscillerait entre US \$94 millions à Puerto Rico et US \$155 milliards aux États-Unis (Cloutier et al., 2016). Relativement aux ressources d'un pays, cela représente entre 0,02 % et 1,65 % du produit intérieur brut (PIB), respectivement au Royaume-Uni et en Suède. Ces montants s'expliquent principalement en raison des coûts indirects (p.ex., perte de productivité) extrêmement élevés qui contribuent entre 50 % à 85 % du total (Chong et al., 2016; Cloutier et al., 2016). Au Canada le coût total associé à la SCZ s'élevait en 2004 à CAN \$6.85 milliards, soit 0,41 % du PIB (Goeree et al., 2005).

1.2. Facteurs de risques

Davantage d'hommes développent une SCZ comparativement aux femmes (RR=1,4/1) (Aleman, Kahn, & Selten, 2003). Aussi, ils présenteront un tableau clinique généralement plus sévère, caractérisé par un mauvais fonctionnement prémorbide, un 1^{er} épisode psychotique survenant plus tôt (c.-à-d., début vingtaine pour les hommes, fin vingtaine pour les femmes), ainsi qu'une moins bonne réponse aux traitements (Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni, 2012). Une forte prédisposition génétique (Cardno & Gottesman, 2000), l'abus de substances pendant l'adolescence, en particulier le cannabis (Smit, Bolier, & Cuijpers, 2004), certaines complications périnatales (Cannon, Jones, & Murray, 2002) et l'adversité pendant l'enfance (p.ex., violence physique, abus sexuels, mauvais traitements, intimidation, perte d'un parent) (Read, van Os, Morrison, & Ross, 2005; Varese et al., 2012) constituent autant de facteurs de risque de la SCZ.

1.3. Comorbidité

La SCZ est associée à de nombreuses comorbidités. Il est estimé que 5,2 % des crimes violents sont commis par une personne atteinte d'un trouble psychotique (S. Fazel & Grann, 2006). Ainsi, un risque accru de violence est retrouvé au sein de cette population (OR=5,0). Cependant, ce risque semble principalement être médié par un trouble comorbide d'abus de substances (Fazel, Gulati, Linsell, Geddes, & Grann, 2009). Effectivement, entre 70 et 80 % des personnes présentant une SCZ développeront une toxicomanie au cours de leur vie (Westermeyer, 2006). Dans ces conditions, la psychose ne semble pas ajouter de risque supplémentaire à celui déjà conféré par un problème de consommation seul (Fazel et al., 2009). Les troubles anxieux et apparentés sont aussi représentés avec une forte prévalence à

vie chez les personnes SCZ. C'est notamment le cas du trouble panique (9,8 %) ; du trouble d'anxiété généralisée (10,9 %) ; du trouble obsessionnel compulsif (12,1 %) ; du trouble de stress post-traumatique (12,4 %) et de la phobie sociale (14,9 %). Au total, près de 38,3 % des patients souffriront d'un trouble anxieux comorbide, tous troubles confondus (Achim et al., 2011).

1.4. Mortalité

Les personnes atteintes de SCZ ont une espérance de vie en moyenne réduite de 20 ans et présentent un risque 2,6 fois plus élevé de mourir prématurément par rapport au reste de la population. Jusqu'à 40 % de ces morts prématurées s'expliquent par un taux élevé de suicide (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). En effet, il est estimé que 4,9 % des personnes SCZ se suicideront, tandis que 20 % commettront une tentative et 32 % devront combattre des idées suicidaires au cours de leur vie (Chapman et al., 2015; Palmer, Pankratz, & Bostwick, 2005). Aussi, les effets secondaires de la médication, le taux de tabagisme systématiquement élevé, le manque d'engagement dans les comportements dits de santé (p.ex., dépistage, exercice physique) et un mode de vie à risques (p.ex., consommation) contribuent à la survenue de syndromes métaboliques, diabètes, maladies respiratoires, mais surtout de maladies cardiovasculaires (American Psychiatric Association, 2013). Ces dernières représenteraient la seconde cause de mortalité la plus importante après le suicide (Bushe, Taylor, & Haukka, 2010). Malheureusement, lorsqu'il est question d'espérance de vie, le fossé qui sépare les personnes atteintes de SCZ et celles de la population générale semble se creuser avec le temps (Saha, Chant, & McGrath, 2007).

2. La symptomatologie

La SCZ est un syndrome qui se caractérise par une combinaison complexe et hétérogène de symptômes. Ceux-ci peuvent être divisés en symptômes cognitifs, négatifs et positifs.

2.1. Les symptômes cognitifs

Longtemps considérés comme secondaires à la SCZ, les troubles cognitifs constituent pourtant un aspect crucial de la problématique. Il est estimé que seulement 20 % des patients ont un fonctionnement cognitif intact, ou du moins dans la norme (Keefe & Fenton, 2007). La performance cognitive serait alors jusqu'à 2 écarts types inférieurs à celle des contrôles sains dans une variété de tâches neurocognitives (Wilk et al., 2004). Un profil spécifique de déficits a été mis en évidence, aussi bien qualitativement que quantitativement (Buchanan et al., 2005; Keefe & Fenton, 2007; Vohringer et al., 2013). Les déficits les plus importants concernent la vitesse de traitement, l'attention, l'apprentissage et la mémoire (c.-à-d., visuel, verbal et de travail) ainsi que le raisonnement, la flexibilité cognitive et la cognition sociale (Nuechterlein et al., 2004). Les différents déficits cognitifs de la SCZ ont des répercussions fonctionnelles considérables qui se reflètent dans le fonctionnement en communauté, la résolution de problèmes, le succès des programmes de réadaptation psychosociale (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000) et l'incapacité à maintenir un emploi (Bryson & Bell, 2003). Le mauvais fonctionnement cognitif constitue un facteur de risque qui précède l'apparition de la psychose de nombreuses années. Aussi, il continue à se détériorer après le déclenchement de la maladie et pèse de façon importante sur le pronostic des patients (Kahn & Keefe, 2013).

2.2. Les symptômes négatifs

Par définition, les symptômes négatifs signifient l'absence d'un comportement normal. Présent chez 50 % à 70 % des patients, ils sont en grande partie responsables de la morbidité observée dans la SCZ. Deux sous-domaines peuvent être distingués : (1) l'avolition, qui englobe apathie, anhédonie et retrait social, ainsi que (2) l'alexithymie, qui regroupent affect émoussé et alogie (Millan, Fone, Steckler, & Horan, 2014). Le plus fréquent étant le retrait social, survenant dans 45,8 % des cas (Bobes, Arango, Garcia-Garcia, Rejas, & Group, 2010). Par ailleurs, 2 étiologies sont à différencier. Les symptômes négatifs dits primaires qui sont idiopathiques et considérés comme faisant intrinsèquement partie de la SCZ, retrouvés chez 15 à 30 % des patients (Bobes et al., 2010; Malla et al., 2002). Les symptômes négatifs dits secondaires, quant à eux, peuvent avoir d'autres causes telles que la désorganisation du discours, les préoccupations d'ordre psychotiques (p.ex., retrait paranoïde, voix impérieuses), la dépression, l'anxiété, les effets secondaires de la médication (p.ex., sédation, syndrome extrapyramidal) ou l'isolement social. De façon similaire, l'abus chronique de substances peut aussi provoquer un syndrome amotivationnel qui ressemble étroitement au syndrome négatif de la psychose (Makinen, Miettunen, Isohanni, & Koponen, 2008). Ainsi, les symptômes négatifs sont associés au faible fonctionnement, au chômage et à l'augmentation des doses d'antipsychotique chez les personnes SCZ.

2.3. Les symptômes positifs

Probablement parmi les symptômes les plus handicapants de la SCZ, les symptômes positifs correspondent aux pensées ou comportements caractérisés par une perte de contact avec la réalité. Il s'agit de la désorganisation conceptuelle, des délires et des hallucinations.

2.3.1. La désorganisation conceptuelle

La pensée désorganisée est généralement reflétée par le discours de l'individu, qui peut alors passer d'un sujet à l'autre de manière incohérente (p.ex., relâchement des associations). Les réponses aux questions peuvent être minimalement appropriées ou totalement tangentielles. Étant donné qu'un discours légèrement désorganisé est commun et non spécifique, le symptôme doit être suffisamment sévère pour nuire de manière substantielle à une communication efficace. Dans certains cas extrêmes, le discours peut être tellement désorganisé que la conversation en devient incompréhensible (p.ex., schizophasia) (American Psychiatric Association, 2013).

2.3.2. Les délires

Les délires sont une fausse croyance basée sur une inférence erronée de la réalité. Ils sont fermement maintenus, envers et contre tous, malgré les preuves incontestables et évidentes du contraire. Les délires sont subdivisés selon leur contenu (p.ex., bizarre, somatique, érotomane, nihiliste, de contrôle de la pensée, de référence, de grandeur ou de persécution) (American Psychiatric Association, 2013). Le plus fréquent étant le délire de persécution dont souffre jusqu'à 70 % des patients SCZ. Le délire de persécution se définit par la conviction profonde et sans fondement que la sécurité de la personne est menacée par les autres qui veulent délibérément lui nuire. Les délires de persécution sont une source considérable de détresse, ils sont associés à un niveau élevé d'anxiété, de dépression et prédisent les actes de violence graves ainsi que les suicides (Freeman, 2016).

3. Les hallucinations

3.1. Définition

Les hallucinations sont classiquement différenciées en « vraies hallucinations » ou « pseudo-hallucinations ». Elles sont identiques en tout point, excepté dans l'autocritique que la personne aura de l'expérience. En effet, les « pseudo-hallucinations » sont reconnues par la personne qui les expérimente comme ne pouvant pas être le résultat d'un stimulus externe (Sedman, 1966). Les « vraies hallucinations », sont définies comme « *A perception-like experience with the clarity and impact of a true perception but without the external stimulation of the relevant sensory organ* » (American Psychiatric Association, 2013) et peuvent se produire dans n'importe quelle modalité (p.ex., gustatives, olfactives, haptiques, somatiques, visuelles ou auditives) (Lim, Hoek, Deen, Blom, & Investigators, 2016). Cependant, une telle définition ne laisse que peu de place à l'expérience subjective des personnes qui rapportent des hallucinations. Or la compréhension de cette expérience et la façon dont elle varie entre les différentes populations et cultures sont cruciales pour aider au développement de nouvelles conceptualisations et interventions thérapeutiques plus efficaces (McCarthy-Jones, Thomas, et al., 2014; Waters, Aleman, Fernyhough, & Allen, 2012).

3.2. Épidémiologie

Les hallucinations sont transnosographiques, mais peuvent aussi être expérimentées dans la population générale (Laroi et al., 2012). Ainsi, toutes modalités confondues, les hallucinations sont retrouvées chez les patients souffrant d'épilepsie (3 à 14 %) (Elliott, Joyce, & Shorvon, 2009), trouble bipolaire (15 %) (Baethge et al., 2005), maladie d'Alzheimer (5 à

75 %) (Bassiony & Lyketsos, 2003), et de Parkinson (30 %) (Mack et al., 2012), trouble d'abus de substance (très variable dépendamment de la substance) (M. Smith, Thirhalli, Abdallah, Murray, & Cottler, 2009), trouble de la personnalité limite (20 à 50 %) (Kingdon et al., 2010), et de façon non négligeable, chez 5 à 15 % de la population générale (Beavan, Read, & Cartwright, 2011; de Leede-Smith & Barkus, 2013; Johns et al., 2014). Sans surprise, les hallucinations sont extrêmement prévalentes dans la SCZ dont elles figurent parmi les symptômes diagnostiques (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1992). Quatre-vingts pour cent des patients SCZ rapportent des hallucinations, le plus fréquemment elles sont auditives dans 60 à 80 % des cas, et 40 à 60 % d'entre elles auront un contenu verbal (Lim et al., 2016).

3.3. Phénoménologie

Il existe une immense hétérogénéité dans la façon dont les hallucinations auditives verbales (AVH) se manifestent. Par exemple, l'intensité des voix s'étend du murmure inaudible au cri assourdissant, tandis que leur clarté peut varier du marmonnement incompréhensible à l'expérience intelligible d'une voix. Les AVH peuvent se composer de simples mots, de phrases isolées, ou consister en un véritable discours. Elles peuvent survenir une fois par semaine jusqu'à continuellement, sur une durée de quelques secondes à plusieurs heures. Elles sont expérimentées comme venant de l'intérieur ou l'extérieur (ou les deux), de la tête, du corps (ou les deux). Enfin, les entendeurs de voix rapportent une moyenne de 3 à 5 voix différentes, qui peuvent s'adresser à eux en utilisant la 2^e ou la 3^e personne. Les voix peuvent aussi revêtir un accent particulier en fonction de la région ou la classe sociale des patients (Beavan, 2011; Laroï et al., 2012; McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014; Woods,

Jones, Alderson-Day, Callard, & Fernyhough, 2015).

Certaines personnes rapportent des expériences décrites comme « *soundless voices* » par Bleuler (1950) ou « *thought-like voices* » par Woods et al. (2015) dans lesquelles un message est communiqué à l'entendeur de voix, sans qu'il soit entendu. De façon similaire, les « voix » peuvent également être « entendues » par des personnes congénitalement sourdes et atteintes de psychose. Il a été montré que les « entendeurs de voix » sourds font l'expérience d'images visuelles pouvant être assimilées au langage des signes ou à des lèvres désincarnées sur lesquelles ils peuvent lire sans aucun contenu auditif (Atkinson, 2006). Dans ce contexte, il serait alors plus pertinent de parler d'hallucinations de communication plutôt que d'hallucinations auditives. Ces phénomènes soulignent l'importance de s'intéresser à la signification des AVH pour les personnes qui les entendent.

Intuitivement, les entendeurs de voix ont tendance à personnifier leurs voix, il s'agit même d'un des aspects les plus communs de l'expérience. Lorsqu'elles le sont, elles bénéficient d'une identité et d'une individualité avec des caractéristiques qui leur sont propres (p.ex., genre, âge, personnalité, intentions, raisonnement, émotions). Les entendeurs de voix peuvent leur donner un nom. Pour certains, cette personne sera familière, s'agissant d'un proche ou d'une connaissance spécifique. Pour d'autres il s'agira d'une entité surnaturelle ou d'un esprit (Woods et al., 2015; Chin, Hayward, & Drinnan, 2009; Nayani & David, 1996). Aussi, il a été montré que la grande majorité des patients ont une explication plus ou moins idiosyncratique concernant leurs voix, subséquemment classées en 4 catégories : (1) forces du bien ou du mal ; (2) complots ou conspirations ; (3) fantômes, esprits ou extraterrestres ; (4) trouble de santé mentale (Jones, Guy, & Ormrod, 2003; Nayani & David, 1996). Il a alors été

montré que dans 56 % des cas, les AVH faisaient partie intégrante d'une construction délirante (Goodwin & Rosenthal, 1971).

Dans un contexte clinique, la majorité des patients ont des voix plus négatives (p.ex., colériques, méchantes, autoritaires, malveillantes), cependant elles peuvent parfois être positives (p.ex., aimantes, gentilles, protectrices, bienveillantes) (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014). Le plus souvent les voix négatives contiennent des propos obscènes, critiques, insultants, humiliants, persécutant ou menaçant tandis que les voix positives peuvent conseiller, guider, inspirer ou conférer une certaine protection. Les voix neutres, quant à elles, feront des commentaires purement descriptifs (Larøi et al., 2012; Woods et al., 2015). Il est important de noter que chacune de ces caractéristiques phénoménologiques peut évoluer au cours de la maladie, reflétant parfois des changements cliniquement significatifs dans l'état des patients (Larøi, 2006).

Compte tenu de la présence d'AVH dans la population générale qui ne semble pas nécessiter un besoin particulier de soins, un travail considérable s'est intéressé aux facteurs pouvant prédire le processus de transition pathologique entre la population non psychiatrique et psychiatrique (Daalman et al., 2011; de Leede-Smith & Barkus, 2013; Honig et al., 1998; Johns et al., 2014; Lawrence, Jones, & Cooper, 2010; Sommer et al., 2008). La différence la plus fréquemment signalée entre les entendeurs de voix dits « sains » et « cliniques » est la valence émotionnelle attribuée aux voix (de Leede-Smith & Barkus, 2013). Une valence émotionnelle négative aurait une valeur prédictive de 88 % pour la présence d'un trouble psychotique (Daalman et al., 2011). Dans un contexte clinique, les AVH sont donc fortement associées aux émotions négatives, en particulier la peur, l'anxiété, ainsi que les humeurs

dépressives (Freeman & Garety, 2003). La réaction émotionnelle aux AVH définit leur sévérité et contribuerait à leurs développement et maintien (Badcock, Paulik, & Maybery, 2011). Par ailleurs, les patients rapportent peu de contrôle sur l'expérience alors vécue comme intrusive, non volontaire et non souhaitée, relativement aux entendeurs de voix « sains » qui éprouvent davantage de contrôle. En conclusion, ce ne serait ni la fréquence, la localisation, le contenu, ou la durée, ni même la présence *per se* d'AVH qui prédiraient le besoin de soins, mais plutôt le manque de contrôle perçu sur l'expérience subjective, causant détresse, anxiété et dépression (de Leede-Smith & Barkus, 2013; Johns et al., 2014).

3.4. Modèles de compréhension des hallucinations auditives verbales

Les modèles de conceptualisation des AVH se doivent d'être intégratifs et multidimensionnels, incluant les différentes perspectives de la phénoménologie, la psychologie, la neurobiologie cognitive et la neuroimagerie (Allen et al., 2012). Cependant, le présent travail se plaçant dans le cadre d'une psychothérapie, nous n'aborderons pas les modèles plus neurophysiologiques, tels que l'hypothèse dopaminergique (Meltzer & Stahl, 1976), le modèle « *top-down/bottom-up* » (Behrendt, 1998; Collerton, Perry, & McKeith, 2005) ou le modèle de mémoire aberrante (Hoffman, 1987; Hoffman & Dobscha, 1989).

3.4.1. Mauvaise attribution du discours intérieur

Les individus ayant des AVH entendent des voix qu'ils ne reconnaissent pas comme étant les leurs, dont ils ne sont pas conscients qu'ils en sont les auteurs. L'une des hypothèses les plus couramment avancées suggère que les AVH soient le résultat d'une mauvaise attribution du discours intérieur (Jones & Fernyhough, 2007). Le discours intérieur reflète

habituellement l'humeur d'une personne, ses préoccupations et change selon les événements qui interviennent dans son environnement. Il consiste en la production de paroles non prononcées et conservées dans l'esprit de chacun (Langdon, Jones, Connaughton, & Fernyhough, 2009). Qualifiée « d'aliénation », une perception de « non-Soi » associée au discours intérieur pourrait alors conduire les patients à croire que leurs propres pensées proviennent d'une source extérieure (Daalman et al., 2011).

Selon C. D. Frith and Done (1988) et le « *feedforward model* » (voir annexe 1), un défaut dans le contrôle neurocognitif des actions, notamment dans les processus de reconnaissance du « Soi » (p.ex., *self-monitoring*), serait impliqué dans la pathophysiologie de la SCZ et des AVH. Une réduction significative du *self-monitoring* a été mise en évidence chez les patients atteints de SCZ par rapport aux témoins sains et de façons plus prononcées chez ceux ayant des AVH (Waters, Woodward, Allen, Aleman, & Sommer, 2010). Plus précisément, ce modèle propose que toute activité motrice implique l'envoi d'une copie éfférente de l'action planifiée (c.-à-d., décharge corollaire) au cortex sensoriel impliqué par l'activité. Il s'agirait d'un mécanisme évolutif de contrôle de l'action, dans lequel la prédiction des actions motrices, accompagnée par une rétroaction sensorielle, permet de raffiner et corriger l'action initiée. Il y aurait comparaison entre l'activité sensorielle prédite et celle effective, s'il y a congruence, le signal réafférant sera diminué, s'il y a incongruence, il serait augmenté. Il a été montré qu'une discordance entre la réponse prédite et effective conduirait à une plus grande activation du cortex sensoriel pariétal de façon similaire à ce que l'on pourrait observer pour un stimulus externe (Shergill et al., 2013). Il a donc été proposé que les décharges corollaires constituent le signal neuronal qui accompagne l'initiation de l'action motrice afin de renseigner l'individu qu'elle est autogénérée. Elles assurent la communication

entre les différentes zones du cerveau, pour que nous soyons conscients de nos propres actions. Cela inclut notamment les commandes motrices du discours et le cortex auditif. Une activité motrice étant un prérequis à l'application du modèle, il a été rapporté que des vocalisations laryngées accompagnaient à la fois le discours intérieur et les AVH (McGuire et al., 1996; Stephane, Barton, & Boutros, 2001). Le modèle a donc pu être appliqué au discours intérieur pour tenter d'expliquer la survenue des AVH (C. Frith & Done, 1989). De nombreuses études électrophysiologiques ont mis en évidence des déficits dans les décharges corollaires (Feinberg & Guazzelli, 1999; Ford et al., 2001), notamment chez les patients souffrant d'AVH, alors associé avec une hyperactivité du cortex auditif (Ford & Mathalon, 2004, 2005). En conclusion, un défaut des décharges corollaires dans les processus neurocognitifs de *self-monitoring* du discours intérieur pourrait conduire à ce que les pensées des entendeurs de voix puissent être perçues comme venant d'une source extérieure.

Cependant, ce modèle ne permet pas d'expliquer la complexité et la sévérité des AVH, notamment le nombre de voix ou l'emploi de la 3^e personne. Il n'explique pas non plus pourquoi les patients parviendront parfois à différencier leur discours intérieur de leurs hallucinations et parfois ils n'y parviendront pas. Aussi, le mécanisme ne semble pas être spécifique aux AVH puisque des déficits des décharges corollaires en relation avec d'autres symptômes de la psychose ont également été retrouvés (Gallagher, 2004). D'autres facteurs sont nécessairement impliqués.

3.4.2. Modèle cognitif des voix

Le modèle cognitif des AVH s'intéresse davantage à expliquer le maintien de la détresse plutôt que la genèse en elle-même des voix. Il a été proposé que suite à la mauvaise

attribution du discours intérieur, l'évaluation cognitive des voix se ferait en terme d'identité, de contrôle, d'intention et de pouvoir (c.-à-d., croyances). Dans ces conditions, le modèle cognitif des AVH suppose que les croyances de la personne concernant ses voix et la façon dont elle les interprète influenceraient ses réactions émotionnelles et comportementales (Chadwick & Birchwood, 1994). Par exemple, les individus percevant leurs voix comme malveillantes et omnipotentes rapportent davantage de détresse, d'anxiété et de dépression ainsi que des comportements d'obéissance ou de résistance (Mawson, Cohen, & Berry, 2010). Les personnes dont les voix sont interprétées comme bienveillantes vivent moins de détresse, d'anxiété, de dépression et interagissent plus souvent avec celles-ci (Mawson et al., 2010). Ces réponses émotionnelles et comportementales ainsi que des stratégies d'adaptation dysfonctionnelles (p.ex., comportement de sécurité ; hypervigilance, évitement) contribuent à leur tour à renforcer ou affaiblir les croyances concernant les voix (Chaix et al., 2014; Anthony Morrison & Haddock, 1997; Anthony Morrison, Haddock, & Tarrier, 1995) (voir annexe 2). Le modèle cognitif a ensuite été étendu pour intégrer la théorie du rang social (Trower & Gilbert, 1989), suggérant que la différence de rang et de pouvoir entre soi et les voix refléterait celle perçue entre soi et les autres (Birchwood, Meaden, Trower, Gilbert, & Plaistow, 2000). Autrement dit, les entendeurs de voix qui se sentent impuissants dans leurs relations sociales se sentiront tout aussi impuissants avec leurs voix. L'hypothèse avancée stipule que l'interprétation des voix serait dictée par des schémas interpersonnels, construits sur la base des expériences relationnelles passées et actuelles de l'individu (Birchwood et al., 2004). Ces schémas interpersonnels (c.-à-d., patterns de réponses affectives, cognitives et comportementales) façonneraient les croyances concernant les voix. Il devient alors intéressant de considérer les AVH non seulement comme un stimulus sensoriel ou « *thought-*

like » pour lesquels les entendeurs de voix maintiennent des croyances, mais aussi comme un stimulus social, « *person-like* », avec qui ils entretiennent une véritable relation interpersonnelle (Hayward, 2003).

3.4.3. Modèle interpersonnel des voix

Benjamin (1989) fut le 1^{er} à proposer que les entendeurs de voix aient « an *integrated, personally coherent relationships with their voices* » et que ces relations soient semblables aux relations sociales classiques. Bien que son modèle se soit avéré imparfait, notamment concernant la complémentarité/réciprocité supposée de la relation (Thomas, McLeod, & Brewin, 2009), il a ouvert la voie vers une nouvelle conceptualisation des AVH. Depuis, un nombre croissant d'études ont reconnu la dimension interpersonnelle des voix (Hayward, Berry, & Ashton, 2011). Plusieurs arguments ont été avancés pour justifier cette approche. À commencer par le fait qu'en plus de personnifier leurs voix une majorité de personnes rapportent intuitivement avoir une relation avec celles-ci (Beavan, 2011; Chin et al., 2009; Nayani & David, 1996; Woods et al., 2015). Les entendeurs de voix apprennent à connaître leurs voix, leurs intentions, leurs personnalités et finissent par développer avec elles une certaine intimité propre aux relations interpersonnelles (Chin et al., 2009; Nayani & David, 1996). De plus, si les voix disparaissaient, une proportion non négligeable d'entre eux confesse qu'elles finiraient par leur manquer, témoignant d'une relation d'attachement établi avec celles-ci (McCarthy-Jones, Trauer, et al., 2014). Enfin, si la relation aux voix est similaire à celle entretenue avec les autres (Birchwood et al., 2004; Birtchnell, 1996), il est probable qu'elle soit tout aussi complexe (Hayward, 2003). Là où le modèle de Birchwood et al. (2004); Birchwood et al. (2000) se limitent à la notion de pouvoir et de rang social (c.-à-d.,

dominance/soumission), Hayward (2003) propose d'appliquer aux voix la théorie interpersonnelle de Birtchnell (1996). Le modèle cognitif est alors complété avec la notion de proximité (c.-à-d., proche/distant), décrite comme la distance (c.-à-d., intimité) qui existe entre deux personnes. Aux deux extrêmes de la relation se trouvent alors les comportements de retrait et renfermement ainsi que ceux de surengagement et d'intrusion (voir annexe 3) (Birtchnell, 1996; Hayward, 2003). Les études ayant évalué la relation entre les entendeurs de voix et leurs voix suggèrent qu'un style intrusif pour les voix et distant pour les patients est associé à davantage de détresse (Hayward, 2003; Hayward, Denney, Vaughan, & Fowler, 2008; Vaughan & Fowler, 2004). Cela semble se confirmer chez les entendeurs de voix sains qui tendent à adopter un style moins distant en relation à des voix alors moins intrusives (Sorrell, Hayward, & Meddings, 2010). La mise à distance peut être considérée comme une réponse classique aux voix intrusives qui expriment un contenu négatif, mais qui semble augmenter la détresse vécue par les patients (Hayward et al., 2011). Selon ce modèle, c'est donc la relation qu'entretiennent les patients avec leurs voix qui est au cœur de la problématique.

4. Les traitements et la résistance aux traitements

4.1. Résistance aux traitements

Malgré l'efficacité de la médication, une personne sur trois atteinte de SCZ est résistante aux traitements et souffre de symptômes psychotiques persistants (Hegarty, Baldessarini, Tohen, Wateraux, & Oepen, 1994; Kane, Honigfeld, Singer, & Meltzer, 1988). La résistance au traitement se base sur des critères pharmacologiques et se définit par l'échec d'au moins 2 antipsychotiques différents (dont un atypique) à des doses adéquates (c.-à-d.,

≥400 mg chlorpromazine équivalent), sur une durée de 4 à 6 semaines, sans réponse satisfaisante (c.-à-d., réduction de 20 % des symptômes). Par conséquent, la persistance des symptômes, en particulier positifs, continue à avoir un impact délétère sur la conduite et le fonctionnement des patients (Elkis & Buckley, 2016). La SCZ résistante aux traitements (TRS) peut être considérée comme un sous-type plus sévère de SCZ impliquant par définition un plus mauvais pronostic. Aussi, la TRS serait associée à des bases neurobiologiques distinctes (Gillespie, Samanaite, Mill, Egerton, & MacCabe, 2017). D'un point de vue clinique, les patients résistants présentent davantage d'abus de substances ainsi qu'un risque plus élevé de violence auto et hétéro agressive par rapport à ceux qui répondent aux antipsychotiques (Lindenmayer & Khan, 2010). Les patients TRS souffrent alors d'un handicap plus grave et cela se traduit notamment par un taux plus élevé d'hospitalisation, une consommation plus importante de médicaments, une plus faible qualité de vie ainsi que le pire fonctionnement psychosocial parmi les différentes populations cliniques (Iasevoli et al., 2016). Par conséquent, la TRS entraîne des coûts additionnels, d'abord humains et ensuite économiques, en particulier par des dépenses directes jusqu'à 11 fois plus élevées que chez les patients SCZ non résistants (Kennedy, Altar, Taylor, Degtiar, & Hornberger, 2014).

4.2. Traitement pharmacologique

Dans le cas d'AVH réfractaires, la clozapine est considérée comme le traitement de 1^ère ligne (David Taylor, Paton, & Kapur, 2015). La supériorité de la clozapine a été démontrée à plusieurs reprises (Davis et al., 2003 ; Leucht et al., 2009), particulièrement dans la réduction des symptômes positifs (Leucht et al., 2013; Siskind, McCartney, Goldschlager, & Kisely, 2016). Cependant, les résultats d'une récente méta-analyse, incluant seulement des

essais simple ou double-aveugle, suggèrent que les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour affirmer que la clozapine soit supérieure aux autres antipsychotiques, de 1^{ère} comme de 2^{ème} génération, pour le traitement de la TRS (Samara et al., 2016). En outre, l'utilisation de la clozapine présente plusieurs limites compte tenu de la taille modeste de l'effet thérapeutique ($d=0,52$) (Leucht et al., 2009) et ses nombreux effets secondaires intolérables. Effectivement, en comparaison aux autres antipsychotiques, les patients prenant de la clozapine rapportent des taux significativement plus élevés de sialorrhée, tachycardie, convulsions, fièvres, vertiges, sédation, constipation, nausées et vomissements en plus des effets secondaires « classiques » (p.ex., prise de poids, hyperhidrose, symptômes extrapyramidaux et agranulocytose) (Leucht et al., 2013; Siskind, Siskind, & Kisely, 2017). Par conséquent, le refus des patients d'adhérer à leur médication et de s'y conformer à long terme constitue un sujet d'inquiétude (Sendt, Tracy, & Bhattacharyya, 2015). Les effets secondaires affectent négativement la qualité de vie des patients et peuvent conduire à une mauvaise observance du traitement ainsi qu'à son arrêt (Mustafa, Burke, Abukmeil, Scanlon, & Cox, 2015). Il s'agit alors d'une entrave considérable dans le rétablissement des patients qui vient miner l'efficacité de la clozapine. Par ailleurs, la réduction des symptômes n'est pas un gage d'amélioration de la qualité de vie des patients et peu de preuves ont été apportées concernant les bienfaits de la clozapine à ce sujet (Lewis et al., 2006). Ainsi, les inquiétudes des cliniciens et des patients concernant les effets secondaires de la clozapine ou son observance seraient en partie responsables d'une sous utilisation dans le traitement de la TRS (Warnez & Alessi-Severini, 2014).

Il est capital de noter que 40 % des personnes résistantes ne répondent toujours pas à la clozapine, suggérant que 12 % à 20 % de toutes les personnes souffrant de SCZ sont ultra-

réfractaires(Lieberman et al., 1994; Meltzer et al., 1989; Siskind et al., 2017). Ces patients sont alors forcés de se tourner vers des interventions de dernier recours qui ne sont pas sans présenter certains risques. C'est notamment le cas de la polypharmacie et des stratégies d'augmentation qui impliquent une hausse des doses totales prescrites. Or à ce jour, la polypharmacie et l'utilisation de fortes doses d'antipsychotiques n'ont pas été jugées plus efficaces que l'utilisation de doses standard ou d'une monothérapie (Mace & Taylor, 2015; Paton, Whittington, & Barnes, 2007; DM Taylor & Smith, 2009; DM Taylor, Smith, Gee, & Nielsen, 2012).

4.3. Traitements psychologiques

4.3.1. La thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale pour la psychose (CBTp) est l'intervention psychosociale la plus largement étudiée et la plus utilisée dans le traitement de la psychose et des AVH. Il s'agit d'un précieux adjuvant à la pharmacothérapie, recommandé à plus d'un titre (Dixon et al., 2010; Lehman et al., 2004; National Institute for Health and Care Excellence, 2014). Conceptuellement, la CBTp vise davantage à diminuer la détresse associée aux expériences psychotiques, plutôt qu'à tenter de réduire la fréquence ou la sévérité de ces expériences. Pour y parvenir, elle bénéficie d'une large gamme de techniques conduisant les patients à réévaluer la signification et le but des délires et/ou des hallucinations dans leur vie. Dans le cadre spécifique du traitement des AVH, la CBTp vise à normaliser l'expérience hallucinatoire, développer de meilleures stratégies d'adaptation et de régulation émotionnelle, en lieu et place des stratégies moins efficaces (p.ex., suppression expressive, comportements de sécurité), ainsi qu'amener les patients à tester comportementalement puis réviser leurs

croyances sur les voix et sur soi (Beck, Rector, Stolar, & Grant, 2011; Kingdon & Turkington, 2005; Anthony Morrison, Renton, Dunn, Williams, & Bentall, 2004). Cependant, compte tenu de l'hétérogénéité des symptômes traités et des nombreuses techniques utilisées, les composants thérapeutiques essentiels (de même que les aspects non spécifiques) de la CBTp font encore débat (A. P. Morrison & Barratt, 2009). Aussi, il a été suggéré que les CBTp se basant sur une formulation de cas personnalisée, ciblant spécifiquement les hallucinations ou les délires semblent plus efficaces que les CBTp traditionnelles, plus générales (Kennedy & Xyrichis, 2017; Turner, van der Gaag, Karyotaki, & Cuijpers, 2014; van der Gaag, Valmaggia, & Smit, 2014).

De nombreuses méta-analyses ont démontré que la CBTp est efficace pour réduire la psychopathologie générale de la SCZ (Sarin, Wallin, & Widerlöv, 2011; T. Wykes, C. Steel, B. Everitt, & N. Tarrier, 2008) les symptômes négatifs (Rector & Beck, 2001; Velthorst et al., 2015), et en particulier les symptômes positifs (Pfammatter, Junghan, & Brenner, 2006; Turner et al., 2014; Zimmermann, Favrod, Trieu, & Pomini, 2005). Cependant, le manque d'études bénéficiant d'une définition rigoureuse de la résistance aux traitements, ne nous permet pas de conclure quant à l'efficacité de la CBTp dans la TRS (Burns, Erickson, & Brenner, 2014). Enfin, la CBTp n'est pas adaptée pour tous les patients et jusqu'à 50 % ne répondent pas de façon satisfaisante (Til Wykes, Craig Steel, Brian Everitt, & Nicholas Tarrier, 2008). Par ailleurs, il sera extrêmement difficile de fournir une telle intervention au cours d'un premier épisode psychotique très intense, dans le cas de rechutes répétées avec un déficit flagrant d'autocritique, ou encore dans le cas d'un refus catégorique des soins (Lincoln et al., 2014; O'Keeffe, Conway, & McGuire, 2017).

L'ensemble des méta-analyses rapportées ici, démontre un effet thérapeutique seulement de taille faible à modérée. Bien que la CBTp se soit généralement montrée supérieure aux soins de routine, lorsqu'elle est comparée à d'autres interventions psychologiques qui fournissent un contrôle actif pour l'attention, les bénéfices relatifs sont moins évidents, statistiquement et cliniquement parlant (Kennedy & Xyrichis, 2017; Newton-Howes & Wood, 2013; Turner et al., 2014). Notamment, il ne semblerait pas y avoir d'avantages significatifs en faveur de la CBTp concernant les rechutes, les réadmissions à l'hôpital, le fonctionnement, ni même la sévérité des symptômes (Jones, Hacker, & Cormack, 2012), y compris les hallucinations ($g=0,18$) (Jauhar et al., 2014). En conclusion, la CBTp ne bénéficie pas d'une preuve sans équivoque ni d'un consensus clair (McKenna & Kingdon, 2014). Certes, elle permet une réduction de la détresse et il semblerait même qu'elle soit acceptable pour les personnes qui refusent de prendre un traitement pharmacologique (Anthony Morrison et al., 2014). Cependant, il existe une grande hétérogénéité dans les résultats rapportés, notamment en raison de problèmes méthodologique (p.ex., masquage, randomisation, placebo, biais de publication) (McKenna & Kingdon, 2014). À l'heure actuelle, il ne semble pas possible d'affirmer que la CBTp bénéficie d'un avantage significatif dans le traitement des AVH réfractaires, comparativement à d'autres thérapies psychologiques. Les options thérapeutiques restent très limitées. Par conséquent, il est impératif de développer de nouvelles interventions pour les patients chez qui aucun autre traitement n'a fonctionné et qui sont à court de solutions.

4.3.2. Les thérapies adoptant une approche relationnelle

Les thérapies interpersonnelles des voix s'inscrivent dans une perspective plus large, dite dialogique, selon laquelle le Soi serait le produit d'une interaction continue et réciproque avec le monde social (Markus & Wurf, 1987). Le Soi-dialogique ou « *multivoiced Self* », serait composé de différentes représentations de soi, coexistant indépendamment et ne pouvant être réduites à un tout (Hermans, 1996), organisées et hiérarchisées au sein de structures cognitives supérieures telles que les schémas (Beck et al., 2011). Dans certains contextes, ou avec certaines personnes, les différentes représentations de soi pourraient s'opposer, s'entraider ou s'ignorer (Lysaker & Hermans, 2007). Autrement dit, le monde intérieur d'un même individu est abordé sous la forme de relations interpersonnelles (Hallam & O'Connor, 2002). Dans la mesure où les AVH sont souvent personnifiées, il existe une validité apparente à cette approche. Ainsi, les voix comme moyens d'expression de certaines représentations de soi pourraient être entendues, réduites au silence ou modifiées par le dialogue (Lysaker & Hermans, 2007). Les thérapies dialogiques tentent de réorganiser les différentes représentations de soi et permettre à celles relayées au second plan, ou éclipsées par les AVH de revenir sur le devant de la scène (Davies, Thomas, & Leudar, 1999).

À ce jour plusieurs thérapies ont adopté cette approche dialogique et interpersonnelle pour traiter les AVH. Dans la droite ligne du travail réalisé par *The Hearing Voices Network* et les groupes d'entendeurs de voix (Romme & Escher, 1989), « *Talking with voices* » (Corstens, Longden, & May, 2012) met l'accent sur l'importance de comprendre les voix et la relation entretenue avec celles-ci dans le contexte biographique de la personne (Longden, Corstens, Escher, & Romme, 2012). Le thérapeute engage un dialogue avec les

voix, en leur posant des questions dont les réponses sont transmises par l'entendeur de voix. Hayward et collègues ont développé une thérapie relationnelle se déroulant en trois étapes : (1) explorer les similitudes entre la relation avec les voix et les relations avec les autres ; (2) explorer différentes façons de se comporter avec les voix ; (3) entraîner l'affirmation de soi par des jeux de rôle et l'exercice de la chaise vide (Chadwick, 2006) dans le but d'augmenter le sentiment de contrôle dans la relation avec les voix (Hayward & Fuller, 2010; Hayward, Jones, Bogen-Johnston, Thomas, & Strauss, 2016; Hayward, Strauss, & Bogen-Johnston, 2014). Lors d'un essai clinique comprenant 13 participants, la thérapie relationnelle a permis de réduire significativement la détresse associée aux AVH ($d=1,3$). À la suite de la thérapie, une mesure de la relation (c.-à-d., dominance, intrusion, distance et dépendance) entre l'entendeur et ses voix (Hayward et al., 2008), indiquait que les patients interagissaient depuis une position moins distante avec leurs voix. Il a été suggéré que les interactions négatives avec les voix, en particulier lorsque les entendeurs de voix tentent de se distancer d'une voix perçue comme dominante, seraient significativement associées à la détresse vécue par les patients (Hayward et al., 2016). Les voix sont enracinées dans l'histoire interpersonnelle d'un individu, être en retrait, les ignorer, ou essayer de s'en soustraire n'est d'aucune aide.

Ces essais cliniques précurseurs ont montré qu'encourager les patients à établir un dialogue avec leurs voix pourrait les aider à développer une relation plus constructive et réduirait leurs sentiments d'impuissance et de détresse. Cependant, il est important de noter qu'aucune de ces interventions ne permet aux patients d'entrer directement en relation avec leurs voix. Contraint de faire preuve d'imagination ou d'abstraction, il devient donc difficile pour les patients, comme le thérapeute, d'instaurer un dialogue avec une entité invisible. Ces interventions sont limitées de telle sorte qu'elles ne favorisent pas l'émergence d'émotions

intenses nécessaires pour enseigner aux patients comment les gérer. La dimension expérientielle d'une thérapie est pourtant reconnue comme un moyen très utile pour en améliorer l'efficacité. Dans ces conditions, comment aider les entendeurs de voix à entrer en dialogue avec leurs voix, avons nous une autre solution à leur proposer qu'une chaise vide ?

5. La réalité virtuelle

« La réalité virtuelle (VR) est la technologie qui rend possible à un utilisateur de naviguer et/ou interagir en temps réel dans un environnement en trois dimensions générées par ordinateur » (Pratt, Zyda, & Kelleher, 1995). Deux conditions sont requises pour qu'un environnement virtuel crée l'illusion d'être réel : l'immersion et la présence.

5.1. L'immersion

L'immersion peut décrire l'état dans lequel la conscience du soi physique de l'utilisateur diminue en raison de l'implication croissante dans l'environnement virtuel (Eichenberg & Wolters, 2012 ; Witmer & Singer, 1998). Pour d'autres, il s'agit d'une description objective de la technologie capable d'être inclusive, multimodale et enveloppante, tels qu'avec un casque de visualisation (*Head-mounted display*) ou une voute (*Cave Automatic Virtual Environment*) (Slater, Linakis, Usoh, Kooper, & Street, 1996). Indépendamment de la définition, il faut autant considérer l'immersion psychologique que physique. La personne doit être suffisamment immergée dans l'environnement virtuel pour permettre l'apparition du sentiment de présence. Ainsi, les technologies plus sophistiquées et plus immersives sont habituellement associées à un sentiment de présence plus élevé (Diemer, Alpers, Peperkorn, Shiban, & Muhlberger, 2015).

5.2. La présence

La présence survient suite à l'immersion et peut se définir par la perception subjective « d'être là », soit le sentiment d'être dans l'environnement virtuel alors que l'on se situe physiquement ailleurs (Sheridan, 1992; Witmer & Singer, 1998). Il a été suggéré que le sentiment de présence permet aux utilisateurs de répondre de façon réaliste à un environnement virtuel, qu'il s'agisse des réactions physiologiques simples, ou des réponses émotionnelles, cognitives et comportementales complexes (Sanchez-Vives & Slater, 2005). L'expérience de ce sentiment dépend alors d'une multitude de facteurs propres à l'environnement virtuel, la technologie utilisée et l'utilisateur. Le contrôle exercé par l'utilisateur sur l'environnement (p.ex., degré, immédiateté, anticipation, modes et modifiabilité), les facteurs sensoriels (p.ex., richesse de l'environnement; type, nombre et cohérence des modalités impliquées), les facteurs de réalisme (p.ex., photoréalisme, réalisme de la scène, cohérence avec le monde réel), les facteurs de distraction (p.ex., attention sélective, conscience de l'environnement réel et de l'interface matérielle, cyber-malaise) sont autant de variables pouvant influencer le degré de présence (Held & Durlach, 1992; Sheridan, 1992; Witmer & Singer, 1998). Le cyber-malaise consiste en une réponse physiologique suite à la présence d'un conflit entre les différents systèmes sensoriels impliqués par la VR (Harm, 2002). Le cyber-malaise se manifeste par de la fatigue visuelle, des maux de tête, des vertiges et des nausées (Kennedy, Lane, Berbaum, & Lilienthal, 1993). C'est notamment la perception du mouvement pouvant créer un conflit entre le système visuel, vestibulaire et proprioceptif qui serait responsable de l'apparition de ces symptômes (Harm, 2002). Au moins 60 % des utilisateurs de VR rapportent avoir ressenti des cyber-malaises lors d'une première immersion (Lawson, Graeber, Mead, & Muth, 2002). Une position assise, une immersion d'une durée de

10 à 40 min ainsi qu'une vitesse et un contrôle adaptés des mouvements peuvent diminuer le risque de cyber-malaise. Ainsi, nous ne sommes pas tous égaux face à la VR et certaines caractéristiques intra individuelles peuvent affecter notre perception de la présence dans un environnement virtuel. La tendance à s'impliquer dans une activité ou à maintenir son attention définissent une certaine propension à l'immersion (Witmer & Singer, 1998). L'absorption intellectuelle, l'âge ou l'acuité visuelle pourraient également intervenir dans l'expérience du sentiment de présence (Ling, Nefs, Brinkman, Qu, & Heynderickx, 2013). En conclusion, la présence dans un environnement virtuel semble dépendre en partie du degré d'attention de l'utilisateur, se déplaçant de l'environnement physique à l'environnement virtuel (Witmer & Singer, 1998). Tout élément qui crée une distraction et détourne l'attention de l'expérience virtuelle pour la ramener vers l'environnement réel risque de nuire à l'apparition du sentiment de présence et à l'efficacité de l'environnement virtuel.

5.3. Les applications thérapeutiques de la réalité virtuelle en psychiatrie

La VR est en passe de devenir l'un des outils privilégiés de la psychiatrie de demain. Grâce à sa capacité unique pour simuler de façon réaliste et dynamique des situations complexes, elle offre aux chercheurs et aux cliniciens des possibilités sans précédent pour étudier et traiter les psychopathologies

5.3.1. Thérapies d'exposition en réalité virtuelle

Les thérapies par exposition en réalité virtuelle (VRET) ont été utilisées avec succès dans le traitement des troubles de l'anxiété, notamment les phobies spécifiques (Botella, Fernandez-Alvarez, Guillen, Garcia-Palacios, & Banos, 2017) telles que l'acrophobie

(Rothbaum et al., 1995), l'aviophobie (Rus-Calafell, Gutierrez-Maldonado, Botella, & Banos, 2013), l'arachnophobie (Michaliszyn, Marchand, Bouchard, Martel, & Poirier-Bisson, 2010), l'agoraphobie (Pitti et al., 2015), la phobie sociale (Anderson et al., 2013 ; Bouchard, Dumoulin, et al., 2017), mais aussi le trouble obsessionnel-compulsif (Laforest, Bouchard, Bosse, & Mesly, 2016) et le stress post-traumatique (Botella, Serrano, Banos, & Garcia-Palacios, 2015). Il a été démontré que la VRET est aussi efficace que l'exposition *in vivo* (Morina, Ijntema, Meyerbroeker, & Emmelkamp, 2015 ; Opris et al., 2012) et produit un changement significatif du comportement dans les situations de la vie réelle (Morina et al., 2015). L'avantage de la VRET réside dans la possibilité de contrôler la qualité, l'intensité, la durée et la fréquence de l'exposition (Valmaggia, Latif, Kempton, & Rus-Calafell, 2016), et ce, dans un environnement sécuritaire, confidentiel et personnalisable de façon adaptée aux besoins spécifiques des patients (Eichenberg & Wolters, 2012). Ces derniers semblent d'ailleurs considérer l'exposition *in virtuo* comme étant moins aversive que la thérapie *in vivo*, ce qui pourrait améliorer l'adhérence et le nombre de personnes recevant un traitement (Garcia-Palacios, Botella, Hoffman, & Fabregat, 2007). Les thérapies basées sur l'exposition permettent d'intégrer une information corrective dans les structures de la peur en modifiant l'expérience émotionnelle associée aux stimuli phobogènes ou anxiogènes. Aussi, il a été démontré que le niveau d'engagement émotionnel des patients pendant l'exposition affecte la réponse au traitement (Ling, Nefs, Morina, Heynderickx, & Brinkman, 2014). Il est donc indispensable que la VR puisse provoquer une réaction émotionnelle significative. Ainsi, de nombreuses études ont démontré que la VR est un médium efficace pour induire spécifiquement une large gamme d'émotions : sérénité, joie, tristesse (Riva et al., 2007), *craving* (Bouchard, Robillard, et al., 2017), colère (Miyahira, Folen, Stetz, Rizzo, &

Kawasaki, 2010), anxiété (Ling et al., 2014 ; Meyerbroeker & Emmelkamp, 2010), peur (Botella et al., 2017), hostilité, culpabilité (Jouriles, Simpson Rowe, McDonald, Platt, & Gomez, 2011). Le potentiel de la VR pour susciter des émotions a également été confirmé par des mesures psychophysiologiques. Notamment, 40 études ont pu observer *in virtuo* les réponses électrodermales, respiratoires et cardiaques, caractéristiques de l'anxiété dans un contexte de provocation comme d'habitude (Cote & Bouchard, 2005; Diemer, Muhlberger, Pauli, & Zwanzger, 2014). Il a été suggéré que l'immersion provoque une attention et une excitation propices à l'émergence du sentiment de présence, puis à l'éveil des émotions (Diemer et al., 2015). En effet, la présence est considérée comme un médiateur nécessaire permettant à l'environnement virtuel de susciter des émotions réelles (Parsons & Rizzo, 2008 ; Price & Anderson, 2007). Cependant, la relation n'est pas uni-, mais bidirectionnelle et le sentiment de présence peut aussi être influencé par les affects de l'utilisateur (Ling, Nefs, Morina, Heynderickx, & Brinkman, 2014). Ainsi, l'expérience émotionnelle joue un rôle primordial dans les thérapies en VR afin d'entretenir le sentiment de présence et ainsi impliquer le participant dans l'environnement qui lui est proposé.

5.3.2. Entraînement, remédiation et réadaptation cognitive en réalité virtuelle

Dans le cadre du traitement des déficits cognitifs, la VR permet de transférer l'apprentissage, classiquement réalisé à l'aide de tâches papier-crayon, vers un environnement réaliste et complexe proche des difficultés rencontrées par les patients dans la vie quotidienne. Des interventions cognitives en VR ont notamment été conduites chez les personnes souffrant de lésions cérébrales (Larson, Feigon, Gagliardo, & Dvorkin, 2014), de démence (Man, Chung, & Lee, 2012), de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (Cho et al., 2002),

d'autisme (Kandaloft, Didehbani, Krawczyk, Allen, & Chapman, 2013) et de SCZ (Rus-Calafell, Garety, Sason, Craig, & Valmaggia, 2017). Il a notamment été mis en évidence une amélioration significative de la mémoire de travail, la mémoire visuo-spatiale, l'attention et les fonctions exécutives chez des personnes atteintes de SCZ ayant réalisées des exercices *in virtuo* tels qu'attraper un ballon lancé à intervalles irréguliers, cueillir un bouquet de fleurs spécifiques, faire des courses (Chan, Ngai, Leung, & Wong, 2010; Lopez-Martin, Segura Frago, Rodriguez Hernandez, Dimbwadyo Terrer, & Polonio-Lopez, 2016; Tsang & Man, 2013; Wiederhold & Riva, 2013). La cognition sociale a également été adressée par une intervention de remédiation cognitive en VR, le traitement des émotions, la théorie de l'esprit, le style attributionnel, la perception et les connaissances sociales (Peyroux & Franck, 2014). Lors de scènes de la vie quotidienne (p.ex., sortir au cinéma, expliquer son retard à son patron, rompre avec son partenaire, rembourser un ami ou avoir des retrouvailles), trois grandes orientations de comportements étaient proposées aux participants, les comportements passifs, agressifs et affirmatifs. Le déroulement de la scène suivait un arbre de décision prédéfini dont les choix du participant influençaient la suite de son parcours et de ses interactions. Les auteurs ont mis en évidence des améliorations significatives dans les processus cognitifs ciblés, mais aussi dans le fonctionnement social à long terme (Peyroux & Franck, 2016). L'amélioration des performances cognitives peut être mesurée non seulement dans l'environnement virtuel, mais aussi lors de tests neuropsychologiques, lors d'évaluations par un clinicien et surtout dans des situations *in vivo* (Larson et al., 2014). En outre, une intervention cognitive *in virtuo* dont l'objectif était d'aider à la réinsertion professionnelle a pu démontrer une meilleure généralisation des bénéfices à la vie réelle comparativement à la condition *in vivo* (Tsang & Man, 2013). Ainsi, la validité écologique de la VR semble reposer

sur la versimilitude de ses environnements et cela contribuerait à la généralisation des performances dans la vie réelle (Negut, Matu, Sava, & David, 2016). Par ailleurs, la RV améliorerait la motivation des patients à suivre le traitement, mais aussi leur sentiment d'efficacité personnelle (Rizzo, 2005), deux facteurs importants dans le succès de la réadaptation cognitive.

5.3.3. Entraînement aux habilités sociales en réalité virtuelle

Une interaction sociale *in virtuo* ne saurait se passer de la présence d'autres personnages virtuels. Aussi, il faut différencier l'avatar qui consiste en la représentation virtuelle d'un utilisateur dont ce dernier a le contrôle, et l'agent virtuel qui est contrôlé par un robot ou une intelligence artificielle (Nowak & Biocca, 2003). Il est légitime de se demander si un personnage virtuel permet une interaction sociale valide, aussi riche qu'une relation naturelle. Le résultat le plus frappant est probablement celui obtenu par Bouchard *et al.* (2013) démontrant que l'on pouvait manifester un comportement aussi complexe que l'empathie à l'égard d'un avatar. Également, les hommes modifient leur posture, leurs mouvements de tête et de mains lorsqu'ils interagissent avec un agent virtuel féminin (Pan, Gillies, & Slater, 2008). Par ailleurs, des personnages virtuels, anatomiquement exacts et représentant des enfants, permettent d'évaluer les préférences sexuelles d'agresseurs en mesurant leur réponse pénienne (Renaud *et al.*, 2014). Étonnamment, les préjugés négatifs concernant la couleur de peau sont eux aussi maintenus *in virtuo* (Rossen, Johnsen, Deladisma, Lind, & Lok, 2008). Enfin, aucune différence n'a été trouvée quant à la reconnaissance, l'activation des muscles faciaux, l'activation sous corticale et la durée d'observation en réponse à des expressions faciales virtuelles, comparativement à des émotions réelles (Joyal, Jacob, Cigna, Guay, & Renaud,

2014; Moser et al., 2007). Chez les personnes atteintes de SCZ, plusieurs études ont mis en évidence les mêmes déficits de reconnaissance des émotions lorsqu'elles sont exprimées par un visage virtuel ou naturel (Dyck, Winbeck, Leiberg, Chen, & Mathiak, 2010; Marcos-Pablos et al., 2016). Le même constat s'applique concernant la distance interpersonnelle (Park et al., 2009), la mobilité du regard (Choi et al., 2010; K. Han, Shin, Yoon, Jang, & Kim, 2014) ou les caractéristiques linguistiques d'un dialogue *in virtuo* (Ku et al., 2006). Il est intéressant de noter que ces éléments sont corrélés avec la sévérité des symptômes négatifs, tels que le retrait social, le retrait émotionnel et les relations interpersonnelles déficientes. Enfin, les patients peuvent expérimenter un sentiment de présence sociale reflétant la façon dont ils perçoivent les personnages virtuels comme étant véritablement là, dans la pièce, avec eux (Bailenson et al., 2005). Ainsi, un personnage virtuel pourrait être perçu de façon similaire à une véritable personne, alors les comportements, émotions, et pensées en relation avec celui-ci seraient semblables à ceux observés *in vivo*.

La VR permet non seulement la réponse émotionnelle et cognitive à une situation sociale, mais aussi les réactions comportementales et physiologiques (Valmaggia, Day, & Rus-Calafell, 2016). L'utilisation de personnages virtuels pourrait par conséquent fournir un outil efficace pour l'entraînement aux habiletés sociales (Marcos-Pablos et al., 2016). Ainsi, la VR a permis à des patients atteints de SCZ de se pratiquer *in virtuo* à la conversation et à l'affirmation de soi grâce à différents jeux de rôles simulant une interaction sociale de la vie quotidienne (ex., saluer, se présenter ; débiter, maintenir, finir une conversation ; faire et rejeter une demande ou un compromis ; exprimer une émotion positive ou négative) (Ku et al., 2007; Park et al., 2011). De façon similaire, des patients ont montré une diminution significative de la symptomatologie négative et de l'évitement social, ainsi qu'une amélioration

dans la maîtrise des compétences sociales en s'entraînant à différentes situations sociales *in virtuo* (ex., aller au supermarché, au restaurant ou dans un bar; faire face à un garde en colère dans un musée ; négocier avec un ami manipulateur) (Rus-Calafell, Gutierrez-Maldonado, & Ribas-Sabate, 2012). Les auteurs ont observé une réduction de l'anxiété et de l'inconfort social qui pourrait refléter une augmentation de la confiance des patients lorsqu'ils conversent avec d'autres. Ils ont également constaté une amélioration de la communication interpersonnelle ainsi qu'une augmentation de l'engagement dans les loisirs et activités prosociales prouvant la généralisation des bénéfices acquis *in virtuo* à la vie quotidienne (Rus-Calafell, Gutierrez-Maldonado, & Ribas-Sabate, 2014). Certains suggèrent que le maintien des symptômes négatifs et du mauvais fonctionnement social reposerait sur le schéma de la peur de l'échec (Grant, Huh, Perivoliotis, Stolar, & Beck, 2012). Dans ces conditions la réalité virtuelle fournit des environnements sécuritaires où les patients peuvent acquérir des compétences sociales sans répercussions négatives sur leur vie réelle, sans frustration émotionnelle ou sentiment d'échec (Peyroux & Franck, 2016).

5.3.4. Thérapies en réalité virtuelle dans le traitement des symptômes psychotiques

Une utilisation prometteuse de la VR en psychiatrie réside dans les nouvelles possibilités offertes pour la compréhension et le traitement des symptômes psychotiques. Jusqu'à présent, la plupart des études se sont intéressées aux idées délirantes et à la paranoïa. Il a d'abord été démontré que malgré l'absolue neutralité qui peut être conférée à un personnage virtuel, les patients peuvent développer une interprétation délirante en relation avec ce dernier. Il a été suggéré que les patients peuvent attribuer un état mental au personnage virtuel, des intentions et même des émotions (Freeman et al., 2005). La VR serait

alors suffisamment sensible pour différencier les personnes à haut risque de développer une psychose, de celles vivant un 1^{er} épisode ou de contrôle sain, et ce, sur la base de la paranoïa mesurée *in virtuo* (Freeman, Pugh, Vorontsova, Antley, & Slater, 2010; Veling, Pot-Kolder, Counotte, van Os, & van der Gaag, 2016). Ainsi des idées délirantes peuvent facilement être induites dans un environnement virtuel et reflètent fidèlement le niveau de paranoïa *in vivo*. Par la suite, de nombreuses études ont tenté d'identifier les variables qui prédiraient une telle interprétation et constitueraient une cible thérapeutique. Cela a été le cas pour la sensibilité interpersonnelle (Freeman et al., 2010; Freeman et al., 2003; McDonnell, Stahl, Day, McGuire, & Valmaggia, 2017), la sensibilité au stress social (Kesting, Bredenpohl, Klenke, Westermann, & Lincoln, 2013; Veling, Brinkman, Dorrestijn, & van der Gaag, 2014; Veling et al., 2016), les biais cognitifs (Freeman et al., 2005; Freeman et al., 2010), la consommation de cannabis (D. Freeman et al., 2014), mais aussi le degré de défaite sociale (Valmaggia, Day, Garety, et al., 2015), de victimisation dans l'enfance (Valmaggia, Day, Kroll, et al., 2015), d'anxiété et de dépression (Freeman et al., 2010) de confiance en soi (Atherton et al., 2016) et d'estime de soi (Freeman et al., 2014; Kesting et al., 2013). Par ailleurs, il a été démontré qu'encourager des patients souffrant d'un délire de persécution à tester leurs croyances et à abandonner leurs comportements de sécurité pouvait conduire à une réduction significative de la détresse associée et de la conviction dans les délires. La sécurité des patients étant garantie par la VR, ils pouvaient se permettre de prendre des « risques » ce qu'ils n'auraient pas osé ou n'aurait pas été possible *in vivo* (Freeman, 2016).

Comparativement, beaucoup moins d'études en VR se sont intéressées aux phénomènes hallucinatoires. Dans une démarche purement éducative et afin de réduire la stigmatisation entourant la psychose, certains se sont essayés à reproduire l'expérience

d'hallucinations auditives et visuelles dans un environnement virtuel (Banks et al., 2004 ; Tabar, 2007). Cinquante pour cent de l'échantillon issu de la population générale ont alors trouvé l'expérience suffisamment réaliste pour en devenir perturbante (Yellowlees & Cook, 2006). Par la suite, une étude a tenté d'évaluer *in virtuo* l'impact d'hallucinations auditives simulées sur les activités de la vie quotidienne. Encore une fois, la simulation fut suffisamment crédible pour mettre en évidence un profil de réponse différent entre des patients entendeurs de voix ou non (Han et al., 2012). Enfin, un environnement virtuel reproduisant un trajet en métro a permis d'investiguer les conditions favorisant l'apparition d'AVH. Bien que les participants aient signalé avoir entendu des voix au cours de l'immersion, aucune preuve n'a cependant été trouvée quant au rôle présumé du fonctionnement cognitif dans le déclenchement des voix (Stinson, Valmaggia, Antley, Slater, & Freeman, 2010). Pour autant, ces études soulignent une fois de plus le potentiel incroyable de la VR pour reproduire fidèlement et étudier une expérience aussi complexe que les AVH. À ce jour, la thérapie avatar (AT) est la seule intervention utilisant la VR pour traiter les AVH (Craig et al., 2017; Leff, Williams, Huckvale, Arbuthnot, & Leff, 2013). Au total, près de 100 personnes souffrant de voix persistantes et persécutrices ont pu créer sur ordinateur une représentation virtuelle de leur persécuteur. Par la suite, le thérapeute contrôlant l'avatar pouvait instaurer un dialogue entre ce dernier et le patient. Les résultats ont montré un large effet de la thérapie sur la fréquence des AVH et la détresse associée ($d = 0,8$), notamment en comparaison à une thérapie de soutien. Également, les auteurs ont mis en évidence une réduction statistiquement significative des croyances concernant l'omnipotence des voix, et leur acceptation. Cependant 6 mois après la thérapie, le groupe ayant reçu la VRT ne montrait plus de différence statistiquement significative avec le groupe contrôle (Craig et al., 2017).

Les possibilités de la VR ne se limitent qu'à l'imagination des expérimentateurs pour créer de nouveaux scénarios et environnements virtuels. Aujourd'hui, la VR permet aux cliniciens d'aider les patients à observer et modifier leurs émotions, leurs cognitions et leurs comportements directement et à mesure qu'ils se produisent dans des environnements soigneusement contrôlés et très proches du contexte réel. Compte tenu de la détresse considérable associée aux AVH et du manque d'efficacité des thérapies existantes, de nouveaux traitements sont indispensables. Dans ces conditions, les résultats prometteurs de la thérapie Avatar méritent d'être étendus par une équipe de recherche indépendante. Pour y parvenir, nous avons apporté des modifications significatives aux études de Leff et al. (2013) et (Craig et al., 2017). Premièrement, nous avons opté pour une technologie immersive de VR plutôt qu'un simple écran d'ordinateur. Deuxièmement et contrairement aux études précédentes, nous avons administré la thérapie spécifiquement aux patients répondant à des critères stricts de résistance aux traitements. Le but principal de cette étude pilote sera d'examiner les effets de la thérapie sur les AVH réfractaires et les croyances associées chez des patients atteints de TRS, mais aussi sur la sévérité de la SCZ, les symptômes dépressifs et la qualité de vie. Ainsi nous supposons qu'en adoptant une approche interpersonnelle des voix avec l'aide de la réalité virtuelle, nous verrons chez des personnes souffrant de TRS une réduction significative de la détresse et des croyances associées aux AVH ainsi qu'une réduction de la sévérité de la SCZ, des symptômes dépressifs et une amélioration de la qualité de vie.

Méthode : plan de traitement

1. Thérapie en réalité virtuelle pour les hallucinations auditives (VRT)

La VRT est une intervention courte, composée de 7 à 10 séances d'une heure par semaine. Les séances thérapeutiques comprennent 2 fois 15 minutes d'entretien semi-structuré, avant et après l'immersion VR et 5 à 30 minutes d'interaction avec l'avatar. Chaque séance d'immersion est enregistrée et remise aux patients à la fin de la rencontre.

1.1. Séance 0 : Création de l'avatar

Lors de la création de l'avatar, le patient est invité à décrire l'auteur de la voix qu'il entend. Il est fréquent qu'un patient entende plus d'une voix, auquel cas il lui est demandé de choisir la voix qui suscite le plus de détresse, généralement celle qui est la plus envahissante, dominante ou persécutrice. Si le patient ne sait pas, ou n'a pas d'idées précises de ce à quoi ressemble son persécuteur, il est assisté pour imaginer le personnage qui pourrait l'incarner. Par la suite, le patient procède à la création d'un avatar en modifiant les caractéristiques morphologiques d'un modèle de base, de façon à ressembler précisément à l'idée qu'il se fait de son persécuteur. Il définit le genre, l'âge, la couleur de peau, le gabarit et la coupe cheveux de l'avatar. Il peut également changer les différents éléments (p.ex., yeux, nez, bouche, oreilles) et traits (p.ex., rides, cernes, joues, menton) du visage. Ainsi, le participant bénéficie de nombreuses possibilités pour concevoir un avatar idiosyncratique, pouvant aussi bien être réel (p.ex., personne âgée, adulte, enfant) que fictif (p.ex., diable, ange). Une fois achevé, l'environnement virtuel se compose uniquement du buste de l'avatar se tenant, immobile, dans

l'obscurité. Les mouvements de tête du patient *in virtuo* sont limités de sorte qu'il ne puisse pas éviter la vue de son avatar, mais aussi afin de réduire le risque de cyber-malaise.

Enfin, il est nécessaire de créer la voix de l'avatar. Grâce à un transformateur de voix, le thérapeute modifie les caractéristiques acoustiques de sa propre voix (p.ex., fréquence, timbre, intensité), ajoute des effets (p.ex., écho, robotique, synthétique) de façon à reproduire fidèlement celle que le patient a l'habitude d'entendre. Lors de l'immersion VR, la voix sera synchronisée en temps réel avec le mouvement des lèvres de l'avatar tandis que la prosodie, et ses expressions faciales (p.ex., joie, colère, peur) seront assurées par le thérapeute. Pour finaliser la création de l'avatar le patient est invité à lui donner un nom.

Bien que les patients n'interagissent pas avec l'avatar lors de cette séance, ils peuvent réagir fortement à la vue de leur persécuteur. Cela peut se manifester par de l'anxiété et des comportements d'évitement, tels que de l'empressement à achever la création. Cette 1^{ère} rencontre avec le thérapeute permet ainsi d'initier l'alliance thérapeutique, notamment en répondant aux inquiétudes des patients avant la suite de la thérapie. Le premier exercice qu'ils devront réaliser pour la séance suivante consistera à noter, sans se censurer, tous les propos de la voix afin de fournir un verbatim au thérapeute.

1.2. Séance 1 : Confrontation

La séance de confrontation verra la 1^{ère} interaction entre le patient et son avatar. Les patients sont généralement très anxieux à l'idée de cette rencontre, c'est pourquoi il est important de bien les préparer. Le thérapeute aura au préalable rappelé que la 1^{ère} séance est la plus difficile et qu'elle n'est pas représentative des autres à venir. Il est également nécessaire de rappeler le principe de la thérapie en expliquant le déroulement des séances et ce que l'on

attend du patient. C'est-à-dire, qu'il interagisse avec l'avatar comme s'il s'agissait véritablement de son persécuteur. Si le patient n'a pas complété le verbatim des voix, le thérapeute l'interroge pour explorer le contenu de ses hallucinations et identifier les propos significatifs.

Durant l'immersion, l'avatar se contente de répéter les propos du verbatim, sans se montrer réceptif aux réponses du patient. Il a une expression faciale et un ton menaçant. Le patient a pour consignes d'utiliser ses stratégies habituelles de défenses. L'objectif est de simuler l'expérience hallucinatoire du patient de façon aussi réaliste que possible afin de lui donner le sentiment d'être véritablement en présence de son persécuteur. L'anxiété atteint habituellement 7-8/10, ce qui peut alors donner lieu à travailler la régulation des émotions. Si le patient reste muet, le thérapeute l'encourage fortement à entrer en dialogue avec l'avatar en lui conseillant de protester, exprimer ses émotions, ses opinions et ses revendications. Lorsqu'il parvient à amorcer un échange, le thérapeute le félicite et reconnaît la difficulté de l'exercice.

Exemple d'échange :

- Avatar : « Tu ne mérites pas de vivre ! »
- Patient : « ... »
- Thérapeute : « Qu'est ce que vous aimeriez lui répondre lorsqu'il vous dit ça ? »
- Patient : « Que si, je mérite de vivre »
- Thérapeute : « Tout à fait, pensez-vous pouvoir lui dire ? »

Cette séance pouvant être très éprouvante, la durée d'exposition à l'avatar est courte (5-8 minutes). Le thérapeute comme le patient peuvent mettre fin à la séance à tout moment si l'anxiété devient trop intense. Une période de repos permet au patient de se remettre de ses émotions. Le patient et le thérapeute reviennent ensuite sur les difficultés rencontrées lors de la confrontation, pourquoi sont-elles survenues et comment les dépasser. Dépendamment de la réussite du patient pour répondre à son avatar, il n'est pas toujours pertinent de lui recommander d'écouter l'enregistrement de cette 1^{ère} séance. Une infirmière pourra proposer une rencontre de soutien entre les thérapies afin d'offrir une écoute active et réaliser des techniques de ventilation et de relaxation avec le patient.

1.3. Séance 2 : Ouverture

La séance d'ouverture est habituellement moins difficile que la 1^{ère} rencontre, dans la mesure où les patients se sentent davantage préparés. L'avatar est aussi menaçant que précédemment et répète toujours le contenu du verbatim. Cependant, il se montre ouvert et devient réceptif aux réponses du patient. Lorsque le patient se défend, l'avatar allonge ses réponses pour favoriser l'émergence d'un dialogue. Le thérapeute encourage le patient à redoubler d'efforts pour tenir tête à son avatar. Il lui conseillera d'adopter une position et un ton affirmatif pour exprimer clairement son mécontentement. Par un questionnement socratique, l'avatar pourra interroger le patient pour initier une réflexion sur l'origine et le contenu des voix. C'est parfois l'occasion pour le thérapeute de réaliser de la psychoéducation au sujet de la schizophrénie et des AVH.

Exemple d'échange :

— Avatar : « Tu ne vaux rien, t'es de la marde »

— Patient : « Arrêtes de m'insulter constamment, tu me déranges ! »

— Avatar : « Pourquoi j'arrêteraï ? »

Après avoir félicité le patient pour les efforts accomplis, le thérapeute doit lui faire remarquer que, contrairement à la 1^è séance, l'avatar semblait l'écouter et vouloir converser. Le patient doit comprendre qu'ignorer l'avatar ou adopter une position passive ne l'aidera pas. Il doit accepter sa présence, entamer un dialogue et s'affirmer face à lui. Il est conseillé au patient d'écouter l'enregistrement de la séance en cherchant de nouvelles manières de tenir tête à son avatar.

1.4. Séance 3 : Réconciliation

La séance de réconciliation marque un tournant dans la thérapie, qui devient moins confrontante et plus dialogique. Même si l'avatar débute en rapportant le verbatim des voix, il s'adoucit au cours de la séance et son attitude n'est plus menaçante. Au contraire, l'avatar apporte son soutien au patient et l'aide dans sa réflexion en proposant de nouvelles interprétations aux événements qu'il vit. Le thérapeute souligne ce changement et incite le patient à poursuivre le dialogue avec son avatar, il a donc moins en moins besoin d'intervenir dans la discussion. L'avatar se montre ouvert aux propos du patient et l'aide à verbaliser ses émotions, ses opinions et ses revendications. Il reconnaît qu'il lui a mené la vie dure sans que cela se justifie puisqu'il a bon nombre de qualités et pour cela il s'en excuse. Dans une démarche de découverte guidée, l'avatar comme le thérapeute tentent de faire prendre

conscience au patient du lien qui existe entre sa faible estime de soi, la teneur des propos de son persécuteur et la relation qu'il entretient avec ce dernier.

Exemple d'échange :

— Avatar : « Comment est ce que tu expliques que je te dise toutes ces méchantes choses ? »

— Patient : « J'en ai aucune idée »

— Avatar : « Est-ce que parfois tu penses la même chose de toi ? »

— Patient : « Peut-être bien, parfois »

Le thérapeute doit faire comprendre au patient qu'en s'acceptant tel qu'il est et en reconnaissant ses qualités et ses défauts, son persécuteur n'aura plus autant d'emprise sur lui. Dans cet objectif, le thérapeute le charge d'aller rencontrer plusieurs personnes de son entourage qui le connaissent bien pour discuter avec eux de ses qualités. Chacune de ces personnes devra dresser une liste avec autant de qualités que possible que le patient apportera à la séance suivante. Davantage que lors des rencontres précédentes, le thérapeute incite le patient à écouter l'enregistrement de la séance.

1.5. Séance 4 : Revalorisation

La séance de Revalorisation est déterminante pour restaurer l'estime de soi du patient. Le thérapeute commence par féliciter le patient pour avoir réuni autant de qualités. S'il ne l'a pas fait, il discute avec lui pour définir celles qu'il pense avoir ou que son entourage lui prête. Certains patients sont surpris ou embarrassés devant les qualités rapportées tandis que d'autres

n'imaginent tout simplement pas qu'elles s'appliquent à eux. L'objectif de la séance est donc de les amener à accepter et à croire en leurs forces. Pour y parvenir, l'avatar interroge le patient au sujet de ses qualités en lui demandant d'expliquer pourquoi son entourage pense cela de lui. Le patient doit démontrer à l'avatar (et à lui-même) qu'il possède cette qualité. Chaque fois qu'il y parvient, l'avatar reconnaît l'avoir sous-estimé. Aussi, il cherchera avec lui les raisons de son manque de confiance. Au fur et à mesure de la séance, il se montre de plus en plus impressionné devant toutes les qualités que démontre le patient. Si ce dernier éprouve des difficultés à justifier l'une de ses qualités, le thérapeute l'aide à formuler des exemples concrets.

Exemple d'échange :

- Avatar : « Pourquoi est-ce que tes filles pensent que tu es une bonne mère ? »
- Patient : « Parce que je suis toujours là pour elles, et quand elles ont besoin de quelque chose je vais à l'épicerie »
- Avatar : « C'est vrai que tu es serviable »
- Avatar : « En fait, tu as des qualités. Pourquoi est-ce que tu me fais dire toutes ces méchancetés ? »

Le thérapeute doit faire comprendre au patient que s'il veut convaincre son avatar qu'il mérite le respect, il doit d'abord en être convaincu lui-même. En démontrant chacune de ses qualités à l'avatar, le patient se les prouve aussi à soi. Il jouit alors d'une plus grande confiance en soi et dispose de nouveaux arguments pour s'affirmer face à son persécuteur. Le thérapeute félicite le patient pour avoir si bien défendu chacune de ses qualités. Il lui fait

également remarquer qu'en convainquant l'avatar de sa valeur, ce dernier a changé d'opinion à son sujet et semble davantage le respecter. Enfin, il est très important d'inciter le patient à réécouter l'enregistrement de cette séance en particulier, de même si à l'avenir, il arrive qu'il doute de lui ou si les voix redeviennent envahissantes.

1.6. Séance 5 : Renforcement

Cette séance vise à conforter le patient dans sa nouvelle relation avec l'avatar. Il s'agit de lui donner l'opportunité de mettre en application les habiletés récemment acquises et de ressentir expérimentalement ce qu'il a appris précédemment. L'échange avec l'avatar doit lui renvoyer un sentiment de contrôle et une image positive pour achever de l'en persuader. Ainsi le discours de l'avatar se veut encourageant et tourné vers le renforcement des qualités du patient. L'avatar lui fait remarquer les nombreux changements qu'il a observés, notamment, il semble plus confiant et plus affirmatif. L'avatar n'a plus le contrôle sur lui et cela l'effraie, il manifeste alors des signes d'inquiétude devant l'attitude affirmative du patient. Le thérapeute aide le patient si celui-ci éprouve encore des difficultés à formuler une réponse à l'avatar. Encore une fois, il sera important d'encourager le patient à écouter l'enregistrement de la séance.

Exemples d'échanges :

- Avatar : « Est-ce que tu penses encore être fou ? »
- Patient : « Non, je ne suis pas fou, je n'aime pas quand tu dis ça ! J'entends simplement des voix, mais j'apprends à me défendre pour les faire taire »
- Avatar : « C'est vrai, je suis désolé, je ne te traiterai plus de fou »
- Thérapeute : « Bravo, vous vous êtes bien défendu ! »

1.7. Séance 6 : Consolidation

Dans la séance de Consolidation, le thérapeute s'assure que, quelques soient les progrès accomplis pas le patient, ceux-ci se maintiennent. Il s'agit d'une dernière mise à l'épreuve pour permettre au patient de perfectionner ses stratégies et entrainer sa capacité à s'affirmer. Aussi, il est nécessaire de prévenir la rechute en mettant l'accent sur l'après-thérapie et sur la façon dont le patient conçoit son rétablissement. Le patient doit avoir pris conscience qu'il dispose des outils nécessaires pour faire face à ses voix en toutes circonstances. Même si les voix venaient à s'intensifier dans une situation stressante, il a développé de nouvelles stratégies et habiletés pour reprendre le contrôle aussi, il est pertinent d'évaluer la relation de dépendance avec les voix et identifier les raisons qui pourraient conduire le patient à rechercher leur présence. Le thérapeute n'intervient presque pas, sauf si le patient en éprouve le besoin.

Exemple d'échange :

- Avatar : « Est-ce que je vais te manquer ? »
- Patient : « Pas du tout ! »
- Avatar : « Qu'est ce que tu feras quand je reviendrai ? »
- Patient : « Je réécouterai les enregistrements et je te chasserai pareil ! J'ai changé, je suis plus forte, c'est moi qui ai le contrôle maintenant ! »
- Avatar « D'accord, je te laisse tranquille »

Enfin, le thérapeute effectue avec le patient un bilan de la thérapie en soulignant les progrès qu'il a accomplis. Ils identifient ensemble les difficultés qui persistent et décident s'il bénéficierait de séances supplémentaires. Le thérapeute doit aussi encourager fortement le patient à écouter les enregistrements de thérapie et en particulier les dernières séances

Article

Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial ¹

Olivier Percie du Sert ^{a,b,d}, Stéphane Potvin ^{a,b}, Olivier Lipp ^{a,b}, Laura Dellazizzo ^{a,b,d}, Mélanie Laurelli ^{a,d}, Richard Breton ^{a,d}, Pierre Lalonde ^{a,b}, Kingsada Phraxayavong ^{a,d}, Kieron O'Connor ^{a,b}, Jean-François Pelletier ^{a,b}, Tarik Boukhalfi ^d, Patrice Renaud ^{c,d}, Alexandre Dumais ^{a,b,d}

^a Centre de recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, Montreal, Canada

^b Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada

^c Department of Psychology, University of Quebec in Outaouais, Gatineau, Canada

^d Institut Philippe-Pinel de Montréal; Montreal, Canada

Corresponding author

Alexandre Dumais ;
Institut Philippe-Pinel de Montréal, 10905 Henri-Bourassa Est, Montréal, QC H1C 1H1,
Canada Tel +1-514-648-8461
Email : alexandre.dumais@umontreal.ca

¹ Percie du Sert, O., Potvin, S., Lipp, O., Dellazizzo, L., Laurelli, M., Breton, R., Lalonde, P., Phraxayavong, K., O'Connor, K., Pelletier, J.F., Boukhalfi, T., Renaud, P., Dumais, A., (2018). Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia research*. doi : 10.1016/j.schres.2018.02.031

Abstract : Schizophrenia is a chronic and severe mental illness that poses significant challenges. While many pharmacological and psychosocial interventions are available, many treatment-resistant schizophrenia patients continue to suffer from persistent psychotic symptoms, notably auditory verbal hallucinations (AVH), which are highly disabling. This unmet clinical need requires new innovative treatment options. Recently, a psychological therapy using computerized technology has shown large therapeutic effects on AVH severity by enabling patients to engage in a dialogue with a computerized representation of their voices. These very promising results have been extended by our team using immersive virtual reality (VR). Our study was a 7-week phase-II, randomized, partial cross-over trial. Nineteen schizophrenia patients with refractory AVH were recruited and randomly allocated to either VR-assisted therapy (VRT) or treatment-as-usual (TAU). The group allocated to TAU consisted of antipsychotic treatment and usual meetings with clinicians. The TAU group then received a delayed 7 weeks of VRT. A follow-up was ensured 3 months after the last VRT therapy session. Changes in psychiatric symptoms, before and after TAU or VRT, were assessed using a linear mixed-effects model. Our findings showed that VRT produced significant improvements in AVH severity, depressive symptoms and quality of life that lasted at the 3-month follow-up period. Consistent with previous research, our results suggest that VRT might be efficacious in reducing AVH related distress. The therapeutic effects of VRT on the distress associated with the voices were particularly prominent ($d=1.2$). VRT is a highly novel and promising intervention for refractory AVH in schizophrenia.

Keywords Schizophrenia; Auditory hallucinations; Treatment resistance; Psychotherapy; Virtual reality; Avatar

1. Introduction

Schizophrenia is a chronic and devastating severe mental illness that poses significant challenges. This disorder, affecting up to 1% of the population (Saha et al., 2008), is associated with long-lasting health, social and financial burden, not only for patients but also for families, caregivers and society. Notwithstanding the evidence-based efficacy of antipsychotics, the main reason for this heavy burden is that 25 to 30% of patients with schizophrenia will not respond well to antipsychotics and will suffer from persistent psychotic symptoms, particularly auditory verbal hallucinations (AVH) (Kane et al., 1988). Such symptoms are hallmark symptoms of schizophrenia (David, 1999), as their prevalence may reach up to 80% in these patients (Sartorius et al., 1986). Treatment-resistant schizophrenia (TRS) is associated with substance use disorders, suicidal ideations, lower quality of life and functioning, and higher rates of hospitalization (Elkis and Buckley, 2016). Unsurprisingly, it has been estimated that the direct healthcare costs are 3 to 11 times more elevated in TRS patients compared to treatment responders (Kennedy et al., 2014).

Clozapine is considered the gold standard treatment for this population (Taylor et al., 2015). However, 40 to 60% of TRS patients still do not respond to this medication (Lieberman et al., 1994) and many side effects undermine its efficacy (Siskind et al., 2016). Unfortunately, treatment alternatives are very limited for this suffering population. Therefore, to potentiate pharmacological interventions, psychosocial interventions have been utilized. Several clinical trials have shown that Cognitive Behavioral Therapy (CBT) is effective in reducing the positive symptoms (e.g., delusions, hallucinations) of schizophrenia (Turner et al., 2014). The Cognitive model of AVH suggests that the way a person appraises their voices will influence their emotional and behavioural responses. Thus, beliefs about voices regarding identity,

intention, power and especially control will play a significant role in the development of distress and compliant behaviours (Chadwick and Birchwood, 1994). Nonetheless, the magnitude of the therapeutic effects of CBT are low to moderate (Jauhar et al., 2014). It may be possible that changes in AVH related distress cannot be addressed via voice appraisals alone (Mawson et al., 2011). Furthermore, only a few small-scale CBT trials have specifically targeted patients with well-defined treatment resistance (Burns et al., 2014). Consequently, the efficacy of CBT for this complex population is uncertain and treatment options continue to be very limited for TRS.

Interventions focusing on psychological key processes hypothesized to be associated with AVH distress, such as interpersonal relating, are likely to be promising (Thomas et al., 2014). The interpersonal dimension of AVH is increasingly acknowledged (Hayward et al., 2011). Most voice-hearers will report having some relationships with their voices (Chin et al., 2009; McCarthy-Jones et al., 2014). Personifying the voices is one of the most common characteristics of the experience (Nayani and David, 1996). Accordingly, preliminary clinical work has shown that encouraging patients to enter in a dialogue with their voices may help them develop a more constructive relationship with their voices and reduces their feelings of helplessness (Corstens et al., 2012; Hayward et al., 2016). Yet, one crucial explanation for the lack of efficacy of psychotherapeutic treatments may be that patients are not in direct relation with their persecutory voices. Typically, patients must imagine their persecutor and report the content of the voices to their therapist. To overcome this problem, Leff and colleagues (2013) used a computerized system enabling patients to create an avatar of their persecutor. In their pilot study comparing their system with treatment as usual in 16 chronic voice hearers, patients were prompted to engage in a dialogue with their avatar animated by the therapist.

The therapeutic objective was to help patients gain control over their symptoms.

Recently, they extended their results in a randomised controlled trial comparing their computerized therapy to an adapted supportive counselling with 150 voice hearers, 75 of whom were allocated to the therapy group (Craig et al., 2017). Results showed large effects of the therapy on distress associated with AVH (Cohen's $d=0.8$) compared to supportive counselling. Given the important suffering associated with TRS, the promising results of their therapy deserve to be extended by an independent team.

The current study sought to achieve this main objective, while making significant modifications to the trials from Leff et al. (2013) and Craig et al. (2017). First, we opted to use *immersive* virtual reality (VR) rather than conventional computerized technology, as growing evidence suggests that greater immersion in a VR system increases both the feeling of presence and emotional arousal (Diemer et al., 2015). Second, unlike these prior studies, we delivered the therapy specifically to patients responding to the criteria of treatment resistance.

2. Methods

2.1 Participants

We recruited 19 patients (≥ 18 years old) with schizophrenia or schizoaffective disorder from the *Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal* and the community. Patients were diagnosed by AD using the criteria of the *DSM-5* (American Psychiatric Association, 2013). We recruited patients who had been hearing persecutory voices and did not respond to at least two antipsychotic trials. Exclusion criteria were: (a) any change in medication within the past 2 months; (b) concomitant substance use disorder (within the last 12 months), neurological disorder or unstable and serious physical illness; (c) highly unstable state (e.g.,

currently in psychiatric intensive care unit); and (d) CBT for psychosis within the last 12 months. All patients signed a detailed consent form. Additionally, the trial was approved by the local ethics committee.

2.2 Design

This is a 7-week phase-II, randomized, partial cross-over trial. Patients fulfilling inclusion criteria were randomly allocated (1:1 ratio) to either VR-assisted therapy (VRT) or treatment-as-usual (TAU). The group allocated to TAU consisted of antipsychotic treatment and usual meetings with clinicians. The TAU group then received a delayed 7 weeks of VRT. A follow-up was done 3 months after the last therapy session of VRT. The trial was registered on ClinicalTrials.gov (NCT03148639).

2.3 Virtual reality therapy

Patients underwent 7 weekly sessions (one avatar creation session and six 45-minute therapeutic sessions). First, patients created an avatar best resembling the most distressing person or entity believed to be the source of the malevolent voice, which was designed to closely have both the face and the voice of the “persecutor”. Patients hearing several voices were requested to select the most distressing voice or the most dominant one for the creation of the avatar. Patients created their avatar with the help of AD and a peer patient, who received VRT prior to the current trial. Idiosyncratic avatars were created using Unity 3D game engine with custom made assets and Morph3D Character System. The avatar’s voice was simulated in real-time with a voice transformer Roland AIRA VT-3. Prosody and lip synchronization was performed via the SALSA with RandomEyes Unity 3D extension.

Patients were immersed in VR through the Samsung GearVR head-mounted display and Samsung Galaxy S6 smartphone. The immersive virtual environment consisted of an avatar standing in the dark, seen from a first-person perspective.

In sessions 1 to 3, patients were confronted to the reproduced hallucinatory experience. The therapist induced a dialogue between patients and their avatar with the help of sentences they provided. They were encouraged to enter into a dialogue with the avatar to improve emotional regulation and assertiveness. Self-esteem was emphasized in session 4, which was reinforced by enabling the patients to express themselves and to consider their personal qualities. To ease this process, a list of qualities provided by the patient's personal surroundings was introduced in the avatar's dialogue. Over the course of VRT, the avatar's interaction with the patient became gradually less abusive and more supportive. The patient became progressively more empowered in interaction with the avatar as the former developed more assertiveness. In the final consolidation sessions, patients were encouraged to apply what they had previously learned in the experiential sessions and to follow-up on the initial objectives. Three patients received 1 to 4 additional consolidation sessions at the end of VRT, based on a mutual decision between the therapist and the participant when several novel learned strategies needed to be overviewed further. During the study, the therapy was delivered in French or in English by AD who has around 5 years of experience as a psychiatrist. In his clinical practice, he has evaluated and treated over one thousand patients with major psychiatric disorders, with a majority suffering from schizophrenia. Importantly, the therapy was manualized, and each therapy session was audio recorded. The assessment of the external validity of the delivery of the intervention was performed by KO, who has

expertise in cognitive behavioral and dialogical therapies (Hallam and O'Connor, 2002; Morand-Beaulieu et al., 2015; O'Connor et al., 2009).

2.4 Clinical assessments

The clinical assessments were administered before and after TAU as well as VRT and at the follow-up by a trained psychiatric nurse. AVH and related beliefs of omnipotence and malevolence were measured with the *Psychotic Symptoms Rating Scale* (PSYRATS) (Haddock et al., 1999; Woodward et al., 2014) and the *Beliefs About Voices Questionnaire-Revised* (BAVQ-R) (Chadwick et al., 2000), respectively. Psychiatric symptoms were assessed with the *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay et al., 1987) and the *Beck Depression Inventory-II* (Beck et al., 1996). Life satisfaction was evaluated with the *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form* (Endicott et al., 1993; Ritsner et al., 2005). After the first encounter with their avatar, participants were asked how much they felt in presence with their persecutor on a scale from 0 (no feeling of presence) to 10 (very strong feeling of presence). Also, after each VRT session, patients rated their fear and their anxiety on a scale from 0 (no emotion) to 10 (very strong emotion).

2.5 Statistical analyses

Changes in psychiatric symptoms, before and after TAU, and before and after VRT, were assessed using a linear mixed-effects model. We analysed only the data of VRT completers (immediate and delayed VRT groups combined). The statistical threshold for significance was set at $p < 0.05$.

3 Results

3.1 Sample characteristics

The total sample comprised of 19 patients, with four patients having dropped out of VRT due to anxiety after the first therapeutic session and a lack of engagement into the therapy model. Also, we were unable to reach 3 patients at their follow-up. At baseline, the mean age was 42.9 ranging from 24 to 62 years old. The final sample included 15 patients, with a majority being men, single, Caucasian and diagnosed with treatment-resistant schizophrenia. Moreover, the mean duration of illness was of 18 years, with half of them being unresponsive to clozapine (see **Table 1** for more details).

At baseline (before VRT), there were no significant differences between the two groups (immediate versus delayed VRT) in terms of psychiatric symptoms and socio-demographic data ($p < 0.05$). In terms of adverse events, no patients were re-hospitalized during the totality of the trial, however one patient did temporarily enter a counselling and support centre during the first weeks of the VRT. Noteworthy, the two first weeks are the most anxiogenic for patients.

Regarding the range of avatars created, 9 participants described someone they personally knew, 5 portrayed a demon or an evil spirit and 1 caricatured a political figure. Among them, 5 were females and 10 were males. Moreover, participants rated their avatar credible enough (mean score of 7.5 on a scale of 10; $SD = 1.5$) to make them feel in presence of their persecutor.

3.2 Changes in psychiatric symptoms

Psychiatric symptoms remained unchanged throughout the TAU period (**Table 2**). Concerning VRT sessions, there was no significant relationship between the number of therapy sessions and clinical outcomes (all $p>0.05$). As shown in **Table 3**, many improvements were observed during VRT from baseline to post treatment. First, there was a reduction of AVH symptoms ($p<0.01$) as seen with the PSYRATS scores. Significant reductions were found most prominently for the distress related to AVH ($p<0.001$). Also, beliefs about voices improved significantly both for the related beliefs of omnipotence and malevolence ($p<0.05$). Second, general symptoms as measured with the PANSS and depressive symptoms were diminished ($p<0.05$), while quality of life was ameliorated ($p<0.05$). These improvements remained significant at the follow-up period. The effects of VRT on AVH and related beliefs were large (PSYRATS total: Cohen's $d=1.0$; PSYRATS-distress $d=1.2$; BAVQ-R: $d=0.7$).

Regarding the subjective ratings conducted after each therapy session, significant decreases in anxiety as well as fear occurred during VRT beginning at Week 4 as seen in **Figure 1**.

Table 1.
Sociodemographic and clinical characteristics of the sample at baseline

VRT + TAU n=15			
<u>Sociodemographics</u>		<u>Clinical</u>	
Gender		Diagnosis	
male	10 (66.7)	schizophrenia	12 (80.0)
female	5 (33.3)	schizoaffective	3 (20.0)
Age	42.9 (12.4)	Duration of illness	17.8 (4.7)
Ethnicity		Medication	
Caucasian	13 (86.7)	typical	3 (20.0)
other minority	2 (13.3)	atypical	14 (93.3)
Language		clozapine	8 (53.3)
French	13 (86.7)		
English	2 (13.3)		
Civil status			
single	12 (80.0)		
married/common in law	1 (6.7)		
divorced/separated	2 (13.3)		
Education	13.7 (4.5)		
Employment status			
unemployed	11 (73.3)		
employed	1 (6.7)		
retired	3 (20.0)		

n (%) or mean (SD).

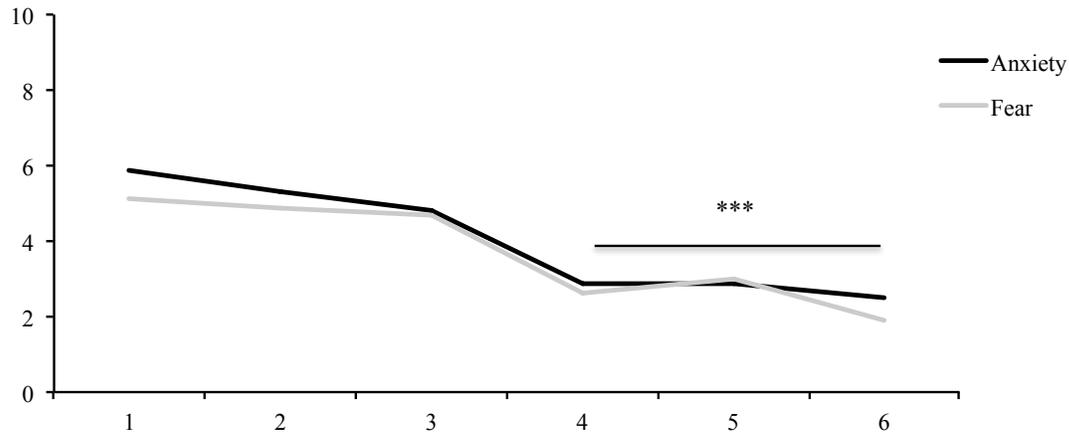
Table 2.
Changes in psychiatric symptoms during the virtual reality-assisted therapy

	T1 n=15	T2 n=15	T3 n=12	F	T1/T2 t	T1/T3 t
PSYRATS	30.47 (3.18)	23.33 (8.44)	21.92 (9.60)	7.43**	-3.20**	-3.39**
<i>distress</i>	16.07 (2.92)	10.87 (4.69)	10.42 (5.33)	11.32***	-4.07***	-4.08***
<i>frequency</i>	6.87 (1.96)	5.93 (2.96)	5.58 (3.06)	2.17	-1.96	-1.53
<i>attribution</i>	5.60 (1.24)	4.87 (2.03)	4.08 (2.02)	2.51	-1.18	-2.23*
<i>loudness</i>	1.93 (0.96)	1.67 (1.05)	1.83 (1.27)	0.28	-0.74	-0.29
BAVQ-R	22.47 (4.60)	16.36 (7.47)	17.00 (7.55)	5.07*	-2.91**	-2.46*
<i>omnipotence</i>	10.53 (3.18)	7.14 (4.20)	8.18 (4.60)	3.64*	-2.64*	-1.69
<i>malevolence</i>	11.93 (4.30)	9.21 (5.03)	8.82 (4.54)	4.20*	-2.31*	-2.60*
PANSS	76.67 (13.29)	71.47 (11.78)	67.25 (10.79)	3.36	-1.89	-2.45*
<i>positive symptoms</i>	18.33 (3.85)	16.87 (3.83)	16.08 (3.40)	2.44	-1.93	-1.84
<i>negative symptoms</i>	18.47 (4.72)	18.40 (5.07)	17.92 (5.20)	0.01	-0.06	0.09
<i>general symptoms</i>	39.87 (6.52)	36.20 (5.45)	33.25 (5.08)	6.37*	-2.31*	-3.48**
BDI	20.87 (9.69)	14.10 (13.14)	12.42 (10.80)	3.84*	-2.25*	-2.47*
QLESQ-SF	47.73 (7.12)	52.00 (8.09)	53.00 (8.11)	3.85*	2.24*	2.49*

m (SD); * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. T1 = Baseline; T2 = After the virtual reality-assisted therapy; T3 = After the follow-up. PSYRATS = Psychotic Symptoms Rating Scale; BAVQ-R = Beliefs About Voices Questionnaire - Revised; PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; BDI = Beck Depression Inventory; QLESQ-SF = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire - Short Form.

Figure 1.

Changes in self-reported anxiety and fear after each virtual reality-assisted therapy session



anxiety: $F(5;69.26)=6.01^{***}$; fear: $F(5;69.08)=6.05^{***}$
post-hoc tests S1 vs S4, S5, S6; $^{***} p < 0.001$.

4 Discussion

In this pilot trial, VRT produced significant improvements in AVH severity, depressive symptoms and quality of life that remained stable at the 3-month follow-up period. This therapy enabled patients with TRS to directly enter in a dialogue with a virtual representation of their persecutory voices. This approach being both dialogical and experiential provided a unique opportunity to treat such a difficult population with whom every other prior treatment has failed.

Principally, our results showed that AVH symptoms mostly related to the distress associated with the persecutory voices diminished. Such therapeutic effects of VRT on the distress associated with the voices were particularly prominent, as indicated by a very large effect size estimate ($d=1.2$). The putative benefits of VRT seem above those of other psychotherapeutic treatment alternatives, such as CBTp, which provide at best moderate benefits (Jauhar et al., 2014; Turner et al., 2014). It is worth highlighting that only a minority

of these studies have specifically targeted AVH and most have included patients with residual symptoms who do not meet proper criteria for TRS (Burns et al, 2014). As such, our findings are consistent with the prior results from Leff et al. (2013) and Craig et al. (2017). It is however important to note that the clinical implications of our trial differ in many respects. The previous trials recruited chronic voice hearers who did not necessarily suffer from TRS, whereas the current trial used a clear definition of treatment resistance. Markedly, half of our sample consisted of ultra-resistant schizophrenia patients (i.e., unsuccessful response to clozapine). Consequently, our results add to the field by indicating that VRT holds a great promise even for the most difficult-to-treat patients with schizophrenia. The current trial also significantly differs from previous trials in that we used an *immersive* virtual environment (e.g., head-mounted display), whereas Leff et al. (2013) and Craig et al. (2017) used a laptop. In theory, *immersive* virtual environments are likely to enhance the feeling of presence and emotional arousal (Diemer et al., 2015). Most studies have not measured or reported this feeling as we have in our study. Noteworthy, we believe that the feeling of presence is an important prerequisite for VR therapies. We thereby found that the feeling of presence was satisfactory, and this may have enabled patients to experiment more meaningful emotions to better regulate them through the relationship with their persecutor.

While the main objective of the trial was not to clarify the mechanisms underlying the presumed efficacy of VRT, the results presented suggest that self-related emotional factors might play a key role as well. Not only did we observe the largest effects of VRT on AVH-related *distress*, we also observed a sharp decrease in negative emotions such as fear and anxiety beginning at session 4. As Leff et al. (2013) emphasized, one of the core objectives of avatar based therapies is to improve patients' self-image. Interestingly, the fourth session of

VRT is precisely the session during which this issue is addressed. Thus, patients gradually stand up to their voice and take control while building their self-esteem as their avatar begins to surrender. As an experiential therapy, VRT primarily focussed on how patients relate with and respond to their voices by tackling emotional regulation, enhancing self-esteem and promoting acceptance rather than directly challenging beliefs about voices. Emotion regulation has been proposed to be a central part in treating psychotic disorders such as schizophrenia (Khoury and Lecomte, 2012), which has been associated with greater levels of emotional deregulation (Trémeau, 2006). Craig et al. (2016) stressed the importance of the dialog shifting with the avatar becoming progressively less threatening and more under control of the voice hearer. By enabling the patients to engage with their personified voice with an emphasis on altering their emotional experience, they may be able to show a shift in their distorted beliefs about their voices (Tai and Turkington, 2009). As seen in our results, beliefs about voices were significantly ameliorated. Voices appraised as malevolent and/or omnipotent have been positively associated with distress, anxiety and depressive mood (Mawson et al., 2010). While Craig's team (2017) did not find a positive effect on voices' malevolence as we did, they did likewise observe a significant reduction on voice related distress and omnipotence obtained at post-treatment, which was maintained at the follow-up period. This difference in voice malevolence may likely be explained by the immersive virtual environment that enables patients to enter in a more profound relationship with their personified voice and to evoke stronger emotions. In doing so, beliefs about voices may more easily be altered to change their malevolent appraisal. Taken together, the preliminary results suggest that VRT might alleviate patients' distress by attenuating the threats to the Self of AVH. Though, this hypothesis will need to be formally tested in future investigations on the

topic. The respective contribution of the technology (e.g., immersive VR) and of the specific content of VRT will need to be determined, as well as the role of self-esteem in the therapeutic process. Future studies will need to identify which VR parameters enhance the efficacy of VRT.

Moreover, focusing on emotional regulation and reductions in distress may influence affective symptoms. Contrary to prior results by Craig et al. (2017), we found a significant effect on depressive symptoms at post-treatment and at follow-up. Through our immersive VRT, depressive symptoms may be tackled by eliciting more intense emotions and better managing them, addressing negative beliefs about the self and improving patients' self-image. It has been speculated that distressing AVH with negative content may have an immediate and powerful impact on mood, and low mood may in turn make an individual vulnerable to further AVH (Smith et al., 2006). These improvements in depressive symptoms contributed to a significant reduction in the severity of the general symptomatology of schizophrenia that lasted up to 3 months following the end of the therapy. In addition, we even observed certain changes in the overall symptomatology (i.e., total PANSS score) well beyond the end of the therapy noticed at the 3-month follow-up. This suggests that VRT continues to improve patients' symptomatology after the end of the therapy. Beyond the severity of symptoms, the quality of life of participants was improved with VRT, and even tended to increase thereafter. It would not be surprising that the effects of therapy gradually become manifested in the different spheres of patients' lives. AVH and their related distress cause patients with numerous consequences (i.e., depressed mood, anxiety) and interfere with their daily lives. VRT continues to have an impact on patients' symptomatology beyond the sessions, that is patients' may be able to consolidate their learnings into their daily lives. Accordingly, the

benefit of VRT on these psychotic symptoms may explain the reduction in depressive symptomatology and enable patients to gain a better quality of life as seen in our results.

Our results propose that VRT is a highly promising intervention for refractory AVH in schizophrenia. Nevertheless, the current trial has a few limitations that are worth being acknowledged, namely the non-blinding to treatment allocation of the evaluator performing the clinical assessments and the non-inclusion of the data from dropouts. The latter factor may have contributed to an over-estimation of treatment effect. The choice of TAU as the control is another limitation that needs to be acknowledged, since TAU is a comparison condition that only controls for the effect of time, and does not allow to directly compare VRT to a proven efficient psychological intervention for TRS. Further head-to-head randomized-controlled trials involving larger samples of patients are warranted, comparing VRT to CBTp, as well as to a "control" VR-assisted therapy *lacking* the specific components of VRT (e.g., emotion regulation, self-esteem, etc.). Finally, careful attention will need to be paid to the training of future therapists, as the VRT requires a specific set of skills, principally "actor-like" qualities that are not traditional. Consequently, it will be crucial to determine if the efficacy of VRT remains constant across therapists.

To conclude, we found large therapeutic effects in TRS patients. This is interesting as very limited treatment options are available for this costly and suffering population. VRT may have implications for schizophrenia patients' health and quality of life that are potentially enormous. Schizophrenia is an extremely complex disorder associated with significant impairments in social and occupational functioning. Although preliminary, the benefits reported are clearly superior to the benefits of any other available psychological treatment at the moment for TRS, at least to our knowledge.

Role of the funding source

This trial was funded by the Institut Philippe-Pinel Foundation, the *Fondation Jean-Louis Lévesque*, the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research, and the *Applications de la Réalité Virtuelle en Psychiatrie Légale* laboratory.

Contributors

AD, SP and OL secured funding for the trial. SP, AD and PR conceived the trial. TB developed the virtual reality software and pipeline. AD administered the therapy. OL, PL and ML were involved in patient recruitment. ML, KP and OPS were involved in study assessments. JFP supervised the peer patient. Statistical analyses were performed by OPS and KP. SP, OPS and LD wrote the manuscript. All authors provided critical comments. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest

AD is holder of a grant from Otsuka Pharmaceuticals. SP is holder or co-holder of grants from Otsuka and INSYS Pharmaceuticals.

Acknowledgements

SP is holder of the Eli Lilly Chair on schizophrenia research. AD is holder of a Junior 1 Young investigator from the *Fonds de Recherche du Québec en Santé*.

References

- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed, Washington, D.C.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. Beck depression inventory-II. *San Antonio* 78(2), 490-498.
- Burns, A.M., Erickson, D.H., Brenner, C.A., 2014. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatric Services* 65(7), 874-880.
- Chadwick, P., Birchwood, M., 1994. The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 164(2), 190-201.
- Chadwick, P., Lees, S., Birchwood, M., 2000. The revised beliefs about voices questionnaire (BAVQ-R). *The British Journal of Psychiatry* 177(3), 229-232.
- Chin, J.T., Hayward, M., Drinnan, A., 2009. Relating to voices: Exploring the relevance of this concept to people who hear voices. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 82(1), 1-17.
- Corstens, D., Longden, E., May, R., 2012. Talking with voices: exploring what is expressed by the voices people hear. *Psychosis* 4(2), 95-104.
- Craig, T., Ward, T., Rus-Calafell, M., 2016. AVATAR Therapy for Refractory Auditory Hallucinations, *Brief Interventions for Psychosis*. Springer, pp. 41-54.
- Craig, T.K.J., Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J.P., Huckvale, M., Howarth, E., Emsley, R., Garety, P.A., 2017. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*.
- David, A.S., 1999. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand* 99(Suppl. 395), 95-104.
- Diemer, J., Alpers, G.W., Peperkorn, H.M., Shiban, Y., Muhlberger, A., 2015. The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Front Psychol* 6, 26.
- Elkis, H., Buckley, P.F., 2016. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 39(2), 239-265.
- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W., Blumenthal, R., 1993. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 29(2), 321-326.

Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., Faragher, E., 1999. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological medicine* 29(04), 879-889.

Hallam, R.S., O'Connor, K.P., 2002. A dialogical approach to obsessions. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 75(3), 333-348.

Hayward, M., Berry, K., Ashton, A., 2011. Applying interpersonal theories to the understanding of and therapy for auditory hallucinations: a review of the literature and directions for further research. *Clinical psychology review* 31(8), 1313-1323.

Hayward, M., Jones, A.M., Bogen-Johnston, L., Thomas, N., Strauss, C., 2016. Relating Therapy for distressing auditory hallucinations: A pilot randomized controlled trial. *Schizophr Res.*

Jauhar, S., McKenna, P.J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R., Laws, K.R., 2014. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 204(1), 20-29.

Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H., 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry* 45(9), 789-796.

Kennedy, J.L., Altar, C.A., Taylor, D.L., Degtiar, I., Hornberger, J.C., 2014. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International clinical psychopharmacology* 29(2), 63-76.

Khoury, B., Lecomte, T., 2012. Emotion regulation and schizophrenia. *International Journal of Cognitive Therapy* 5(1), 67-76.

Leff, J., Williams, G., Huckvale, M.A., Arbutnot, M., Leff, A.P., 2013. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Br J Psychiatry* 202, 428-433.

Lieberman, J.A., Safferman, A.Z., Pollack, S., Szymanski, S., Howard, A., Bookstein, P., Kane, J.M., 1994. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry* 151(12), 1744-1752.

Mawson, A., Berry, K., Murray, C., Hayward, M., 2011. Voice hearing within the context of hearers' social worlds: an interpretative phenomenological analysis. *Psychol Psychother* 84(3), 256-272.

Mawson, A., Cohen, K., Berry, K., 2010. Reviewing evidence for the cognitive model of auditory hallucinations: The relationship between cognitive voice appraisals and distress during psychosis. *Clinical psychology review* 30(2), 248-258.

- McCarthy-Jones, S., Trauer, T., Mackinnon, A., Sims, E., Thomas, N., Copolov, D.L., 2014. A new phenomenological survey of auditory hallucinations: evidence for subtypes and implications for theory and practice. *Schizophr Bull* 40(1), 231-235.
- Morand-Beaulieu, S., O'connor, K.P., Sauvé, G., Blanchet, P.J., Lavoie, M.E., 2015. Cognitive-behavioral therapy induces sensorimotor and specific electrocortical changes in chronic tic and Tourette's disorder. *Neuropsychologia* 79, 310-321.
- Nayani, T.H., David, A.S., 1996. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychological medicine* 26(1), 177-189.
- O'Connor, K.P., Laverdure, A., Taillon, A., Stip, E., Borgeat, F., Lavoie, M., 2009. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples. *Behaviour research and therapy* 47(12), 1090-1095.
- Ritsner, M., Kurs, R., Gibel, A., Ratner, Y., Endicott, J., 2005. Validity of an abbreviated quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients. *Qual Life Res* 14(7), 1693-1703.
- Saha, S., Chant, D., McGrath, J., 2008. Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 17(1), 55-61.
- Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J.E., Day, R., 1986. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 16(4), 909-928.
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., Kisely, S., 2016. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 209(5), 385-392.
- Smith, B., Fowler, D.G., Freeman, D., Bebbington, P., Bashforth, H., Garety, P., Dunn, G., Kuipers, E., 2006. Emotion and psychosis: links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and delusions and hallucinations. *Schizophr Res* 86(1-3), 181-188.
- Tai, S., Turkington, D., 2009. The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: current practice and recent developments. *Schizophrenia Bulletin* 35(5), 865-873.
- Taylor, D., Paton, C., Kapur, S., 2015. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry.
- Thomas, N., Hayward, M., Peters, E., van der Gaag, M., Bentall, R.P., Jenner, J., Strauss, C., Sommer, P.E.X., Johns, L.C., Varese, F., García-Montes, J.M., Waters, F., Dodgson, G.,
- McCarthy-Jones, S., 2014. Psychological therapies for auditory hallucinations (voices): current status and key directions for future research. *Schizophr Bull* 40(Suppl 4), S202-S212.

Trémeau, F., 2006. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience* 8(1), 59.

Turner, D.T., van der Gaag, M., Karyotaki, E., Cuijpers, P., 2014. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *American Journal of Psychiatry*.

Woodward, T.S., Jung, K., Hwang, H., Yin, J., Taylor, L., Menon, M., Peters, E., Kuipers, E., Waters, F., Lecomte, T., 2014. Symptom dimensions of the psychotic symptom rating scales in psychosis: a multisite study. *Schizophrenia bulletin* 40(Suppl 4), S265-S274.

Supplementary table 1.

Changes in psychiatric symptoms during treatment-as-usual

	T0	T1	T0/T1	
	n=7	n=7	t	p
PSYRATS	30.86 (4.67)	31.14 (2.97)	0.32	0.760
<i>distress</i>	15.71 (3.59)	17.00 (2.58)	2.00	0.093
<i>frequency</i>	7.14 (1.86)	6.14 (2.27)	-1.45	0.197
<i>attribution</i>	5.71 (0.95)	6.14 (1.07)	2.12	0.078
<i>loudness</i>	2.29 (1.38)	1.86 (1.22)	-1.00	0.356
BAVQ-R	24.29 (7.91)	22.47 (5.41)	-0.63	0.552
<i>omnipotence</i>	11.14 (3.67)	11.14 (3.24)	0.00	1.000
<i>malevolence</i>	13.14 (5.05)	12.14 (4.71)	-1.73	0.134
PANSS	79.57 (16.26)	81.57 (13.00)	0.62	0.558
<i>positive symptoms</i>	18.57 (4.50)	19.43 (3.51)	1.07	0.325
<i>negative symptoms</i>	19.14 (5.90)	19.57 (5.22)	0.32	0.760
<i>general symptoms</i>	41.86 (6.82)	42.57 (6.66)	0.43	0.682
BDI	26.29 (12.05)	25.43 (8.48)	-0.17	0.868
QLESQ-SF	45.86 (5.96)	44.14 (7.47)	-0.60	0.569

Mean (SD); T0 = Baseline; T1 = After treatment-as-usual; PSYRATS = Psychotic Symptoms Rating Scale; BAVQ-R = Beliefs About Voices Questionnaire-Revised; PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale; BDI = Beck Depression Inventory; QLESQ-SF = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form.

Discussion

La VRT permet aux patients atteints de TRS de vivre un dialogue directement avec une représentation virtuelle de leur voix persécutrice. Cette approche à la fois dialogique et interpersonnelle et expérientielle, fournit une occasion unique pour traiter les AVH au sein d'une population si difficile que toutes les tentatives précédentes ont échouées. Dans cet essai pilote, la VRT a conduit à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la détresse associée aux AVH, mais aussi des croyances concernant la malveillance et l'omnipotence des voix. Par ailleurs, trois participants ont vu leur voix entièrement disparaître, il s'agit peut être d'un résultat anecdotique statistiquement, mais pas moins extraordinaire pour ces personnes. Nous avons également observé une réduction de la sévérité de la SCZ et des symptômes dépressifs ainsi qu'une augmentation de la qualité de vie des participants. Il est encourageant de constater que tous les progrès accomplis concernant la sévérité des symptômes se maintiennent au moins jusqu'à trois mois après la VRT. Le résultat le plus remarquable réside dans l'importante réduction de la détresse associée aux voix, comme en témoigne une très large taille d'effet ($d=1,2$). Ainsi, les bénéfices potentiels de la VRT semblent supérieurs à ceux des autres interventions psychologiques, telles que la CBTp qui procure au mieux des bénéfices modérés (Jauhar et al., 2014, Turner et al., 2014), et le plus souvent au sein d'une population qui n'est pas résistante aux traitements (Burns et al., 2014).

Les résultats de la présente étude sont clairement cohérents avec ceux obtenus par Leff et al. (2013) ainsi que (Craig et al., 2017). Cependant, il est important de noter que les implications cliniques diffèrent à certains égards. Les essais précédents incluaient des

entendeurs de voix, ne souffrant pas nécessairement de TRS. Comparativement, l'essai actuel a seulement recruté des patients résistants aux traitements, dont la moitié prenant de la clozapine était même ultrarésistants. Ainsi d'après nos résultats, il semblerait que la VRT puisse constituer un traitement efficace des AVH, ou du moins prometteur, y compris pour les patients les plus difficiles à traiter qui sont résistants aux traitements. L'essai actuel se démarque également des essais précédents par son utilisation d'une technologie immersive de VR (c.-à-d., HMD). En théorie, les environnements virtuels immersifs sont susceptibles d'améliorer l'émergence du sentiment de présence et la survenue d'émotions (Diemer et al., 2015). Il est fréquent que les études utilisant la VR en psychiatrie ne mesurent pas ou ne rapportent pas ce sentiment comme nous l'avons fait ici. Nous croyons que le sentiment de présence est une condition préalable importante pour les thérapies VR. Nous avons ainsi constaté que le sentiment de présence était satisfaisant, ce qui pourrait avoir permis aux patients de vivre d'avantages d'émotions significatives à travers la relation avec leur persécuteur qu'en comparaison avec un simple écran d'ordinateur.

Bien que l'objectif principal de cet essai pilote n'était pas de clarifier les mécanismes sous-jacents à l'efficacité présumée de la thérapie, les résultats suggèrent que des facteurs émotionnels liés au Soi pourraient jouer un rôle crucial. Non seulement l'effet le plus important de la thérapie s'observe dans la détresse ressentie par les patients, mais nous avons également constaté une forte diminution des affects négatifs de peur et d'anxiété dès la quatrième rencontre. Craig et al. (2016) ont souligné que l'un des principaux objectifs d'une thérapie par avatar est d'améliorer l'image de soi des patients. Par conséquent, le moment où intervient la réduction des affects négatifs n'est pas anodin, puisque la quatrième séance est précisément celle au cours de laquelle le manque d'estime de soi est directement abordé. En

parallèle, il est important que les patients fassent l'expérience d'une relation moins menaçante dans laquelle ils se sentent en contrôle sur l'avatar. Ainsi, il semblerait qu'en reconstruisant l'estime de soi des patients afin de leur donner les moyens de s'affirmer efficacement, la VRT parvient à transformer l'expérience émotionnelle qu'ils vivent avec leur persécuteur. La régulation des émotions est considérée comme un élément central dans le traitement de la SCZ (Khoury & Lecomte, 2012), dont les déficits dans ce domaine sont bien connus (Trémeau, 2006). Un changement dans l'expérience émotionnelle associée aux voix pourrait entraîner un changement des croyances irrationnelles les concernant (Tai et Turkington, 2009). Bien que Craig et al. (2017) n'a pas trouvé d'effet significatif sur la malveillance des voix, tel que nous l'avons observé, ils ont obtenu de façon similaire une réduction significative de la détresse et de l'omnipotence associée aux voix. Or la malveillance et l'omnipotence des voix sont positivement corrélées à la détresse, l'anxiété et l'humeur dépressive (Mawson et al., 2010). Cette différence concernant la malveillance des voix pourrait éventuellement s'expliquer par l'utilisation de VR immersive. Des émotions plus fortes, à travers une relation plus intense avec l'avatar, auraient davantage d'impact sur les croyances, alors rendues plus malléables. Ensemble, ces résultats préliminaires suggèrent que la VRT soulage les patients de leur détresse en réduisant la menace que représentent les AVH contre le « Soi ». Le discours intérieur tel que reflété par les voix semble devenir moins intolérable et plus acceptable. Au long terme, cela pourrait aider les patients à réintégrer les pensées mal attribuées dans les limites du « Soi ».

En mettant l'emphase sur la régulation des émotions et la réduction de la détresse associée aux voix, la VRT semble également influencer les symptômes affectifs de la SCZ. Contrairement à Craig et al. (2017), nous avons observé un effet significatif sur les symptômes

dépressifs se maintenant lors du suivi. Des voix éprouvantes, ayant un contenu négatif, peuvent avoir un impact important et immédiat sur l'humeur, or une humeur dépressive peut à son tour rendre une personne vulnérable aux AVH (Smith et al., 2006). L'amélioration des symptômes dépressifs semblerait contribuer à réduire significativement la sévérité des symptômes généraux de la SCZ, se maintenant jusqu'à 3 mois après la fin de la thérapie. De plus, nous avons observé des changements dans la sévérité globale de la SCZ lors du suivi à 3 mois. Ainsi, les répercussions de la thérapie se manifesteraient progressivement dans les différentes sphères de la vie des patients. Au-delà de la sévérité des symptômes, c'est la qualité de vie des participants qui est significativement améliorée avec la VRT. Certains d'entre eux nous ont rapporté retourner à l'université, reprendre le travail ou même bénéficier d'une baisse de leur médication. Les AVH et la détresse associée impactent considérablement le fonctionnement des patients et interfèrent avec leur vie quotidienne. Par conséquent, les bénéfices de la VRT sur les symptômes psychotiques peuvent expliquer la réduction de la symptomatologie dépressive et permettre aux patients d'obtenir une meilleure qualité de vie.

1. Autres explications potentielles

Nous pouvons proposer quelques pistes de réflexion quant aux autres éléments pouvant contribuer au processus thérapeutique.

Une personnification des AVH est naturellement observée parmi les entendeurs de voix (Woods et al., 2015). Elle peut avoir de nombreuses explications, certains la voient comme une tentative pour normaliser l'expérience hallucinatoire stigmatisante et la rendre socialement acceptable (Chin et al., 2009). Pour d'autres, il s'agit d'une façon de combler un

vide dans l'environnement socialement appauvri de la personne (Romme & Escher, 2000). Le dénominateur commun semble être un mécanisme de défense du « Soi » en relation aux autres. Dans ces conditions, personnifier les voix avec un avatar confère ce que Leff, Williams, Huckvale, Arbuthnot, and Leff (2014) appellent « *a face validity* » de l'expérience des patients. Après la création de l'avatar, certains d'entre eux nous rapportent être certes apeurés, mais aussi satisfaits de finalement rencontrer concrètement leur persécuteur, que d'autres puissent voir et entendre.

De nombreuses études ont suggéré un rôle central des perturbations du Soi dans la SCZ et le développement des AVH (Fielding-Smith et al., 2015). Le modèle cognitif de la psychose souligne le rôle des expériences anormales du Soi, des croyances négatives sur soi et de la faible estime de soi comme intervenant dans la nature et l'adaptation aux voix. Notamment, un lien étroit a été mis en évidence avec le contenu négatif, le pouvoir des voix, ainsi que la réponse émotionnelle et comportementale, telle que la détresse et l'obéissance aux voix. La relation serait réciproque et les voix négatives renforceraient à leur tour l'évaluation négative de soi (Birchwood & Chadwick, 1997; Garety, Kuipers, Fowler, Freeman, & Bebbington, 2001; Anthony Morrison et al., 1995). Dans la VRT, l'avatar offre aux patients un point de vue différent, et ce dans un dialogue qui leur renvoie une image de soi positive et un sentiment de contrôle. Ainsi, la VRT pourrait aider les patients à développer des représentations plus diversifiées d'eux même, dans laquelle le Soi-négatif (p.ex., soumis, faible, impuissant) devient moins dominant, en faveur d'un Soi plus positif (p.ex., autonome, fort, *empowered*). Dans ces conditions, il est nécessaire de déterminer quelles représentations du Soi sont les plus vulnérables et devraient être défendu dans la VRT. Le Soi actuel (c.-à-d., celui ou celle que nous pensons être), idéal (c.-à-d., celui ou celle que nous voudrions être), possible (c.-à-d.,

celui ou celle que nous pourrions devenir), obligé (c.-à-d., celui ou celle que nous devrions être) ou craint (c.-à-d., celui ou celle que nous avons peur de devenir) (Markus & Wurf, 1987).

L'exposition pourrait éventuellement contribuer, du moins lors des premières séances, à réduire la valence émotionnelle associée aux AVH. L'exposition, *in vivo* comme *in virtuo*, repose sur le même principe, à savoir la théorie du traitement émotionnel de Foa and Kozak (1986). Une exposition progressive aux stimuli anxio-gènes et phobogènes dans un environnement contrôlé et sécuritaire permet d'intégrer une information corrective dans la mémoire dysfonctionnelle de peur. L'habituation conduirait ensuite à une normalisation de la réponse comportementale. Cela coïnciderait avec l'expérience des participants qui vivent énormément d'anxiété avant leur première rencontre avec l'avatar, pour diminuer à mesure qu'ils interagissent avec lui. Ce mécanisme à lui seul ne peut pas expliquer l'ensemble des résultats, mais pourrait probablement aider les patients dans l'apprentissage d'une meilleure régulation des émotions.

Les comportements de recherche de sécurité (p.ex., évitement, fuite, obéissance, agression) sont un facteur crucial dans le maintien de l'anxiété, des croyances et des comportements associés aux voix (Hacker, Birchwood, Tudway, Meaden, & Amphlett, 2008; Morrison, 2001). Les patients sont habitués à avoir recours à de tels comportements et n'ont pas l'opportunité de tester puis remettre en question leurs croyances irrationnelles. Plutôt que conclure à l'aberration de celles-ci, l'absence de conséquences négatives est attribuée aux comportements de sécurité qui ont soi-disant prévenu la menace de s'accomplir, et qui par conséquent sont renforcés. Par ailleurs, il a été mis en évidence que ces comportements sont prédits par les croyances concernant l'origine et l'omnipotence des voix (Chaix et al., 2014).

Ainsi la VRT pourrait offrir les opportunités d'interrompre ce cercle vicieux en différents points. Premièrement, les participants sont encouragés par le thérapeute à abandonner leurs stratégies inefficaces, afin d'apprendre à répondre à leur persécuteur et expérimenter qu'ils ne courent aucun risque. Deuxièmement, les patients sont incités à questionner l'origine des voix et à reconnaître les similarités entre le discours de l'avatar et leurs propres pensées, suggérant que les voix pourraient venir d'eux. Enfin, le contenu du dialogue entre le patient et son avatar a pour objectif d'aider les participants à reconnaître et utiliser leurs propres forces pour remettre en question l'omnipotence de leur persécuteur.

2. Forces et limites de l'étude

Certaines limites de l'étude doivent être reconnues, à savoir : la taille de l'échantillon relativement restreinte et l'absence de masquage lors de la randomisation ou des évaluations cliniques. Aussi, les données provenant des abandons n'ont pas été incluses. Ces éléments pourraient conduire à une surestimation de l'effet du traitement. Par ailleurs, le groupe témoin ne permet pas de contrôler pour les facteurs non spécifiques de l'intervention, notamment l'attention supplémentaire reçue par les participants. Ces limites doivent être mises en perspective face aux forces de l'étude, telle qu'une définition stricte de la résistance aux traitements, l'utilisation de VR immersive ainsi que la brièveté de l'intervention adoptant une approche interpersonnelle novatrice. Avant tout, il faut considérer l'importante réduction de la détresse associée aux AVH, et ce chez des patients souffrant de TRS ne disposant pas d'autres alternatives.

3. Étude de cas

Pour illustrer l'effet de la VRT, le cas du tout premier participant à avoir suivi la thérapie sera présenté ici.

3.1. Avant la thérapie en réalité virtuelle

RB est un homme, Caucasien de 52 ans, né et élevé au Canada. Le divorce de ses parents ainsi que de nombreux déménagements ont affecté son enfance, tandis que des abus physiques et verbaux ont marqué son adolescence. Sous le joug de son père, un militaire de carrière et un homme autoritaire, RB était isolé et privé de relations sociales. Il a complété 12 années d'études puis a rejoint l'armée. Confronté au rejet de ses pairs, RB a progressivement développé un trouble d'abus de substances (c.-à-d., alcool, stimulants, opioïdes et hallucinogènes).

Un premier épisode psychotique a eu lieu peu de temps après, dans un contexte de séparation amoureuse, d'une sévère dépression et d'une tentative de suicide. À 20 ans, RB a été hospitalisé pour la première fois et diagnostiqué avec une schizophrénie. Ce fut le cas de son père avant lui et de son frère cadet par la suite. Sans avoir connaissance du trouble dont il souffrait et sans aucune médication, RB réussit à maintenir une certaine stabilité lors des 15 années suivantes. Il a travaillé, il s'est marié et eu 2 enfants. Cependant, les symptômes de la schizophrénie se propageaient insidieusement.

Plusieurs facteurs de stress (c.-à-d., perte d'emploi, départ de son épouse et de ses enfants, ainsi qu'un deuil) se sont produits dans un court laps de temps et ont contribué à

déclencher un second épisode psychotique majeur. Sans-abri, RB a trouvé refuge dans les bois où il a campé totalement reclus pendant une année complète. Sorti du bois par la police, il a finalement passé 6 mois en détention avant procès (c.-à-d., pour culture de cannabis, possession illégale d'armes et menaces de mort) et les 2 années suivantes dans un établissement de psychiatrie légale.

À 37 ans, hospitalisé, RB a commencé à reconnaître qu'il souffrait de schizophrénie. Dès lors, un long processus de rétablissement a pu être initié. Au cours des 10 dernières années, RB a emménagé en appartement supervisé d'abord, puis de façon autonome. Aussi, il s'est de plus en plus impliqué dans des activités de bénévolat et au sein de groupes d'entendeurs de voix. Enfin, RB s'est remarié. Tout semblait le conduire vers le rétablissement, tout sauf la détresse invalidante causée par des voix persistantes, omniprésentes et persécutrices. Malgré de nombreux essais pharmacologiques, y compris à des doses élevées d'antipsychotiques typiques et atypiques qui produisaient de nombreux effets secondaires, ainsi qu'une psychothérapie traditionnelle, les voix ont subsisté.

RB se souvient avoir entendu des voix pour la première fois à l'âge de 17 ans. Il a ensuite passé les 20 années suivantes en pensant qu'il est normal d'en entendre et les 15 dernières, à essayer de leur faire face sans succès. Au moment où RB nous a été référé, les voix le harcelaient tous les jours pendant plusieurs heures, en parlant fort depuis l'extérieur de sa tête. Les AVH ont pris la forme de voix bienveillantes et malveillantes au sein d'un cadre religieux, respectivement Dieu et le Diable.

Dieu donnait des conseils à RB sur la façon de se comporter pour devenir une bonne personne, un bon mari et un bon père. Ayant des attentes irréalistes à combler, Dieu pouvait

exhorter RB à céder tous ses biens et son argent dans un élan de générosité. Il était prié d'abandonner sa vie matérielle, d'abandonner femme et enfants afin de prêcher la bonne parole tel un apôtre. Il est inutile de dire que RB éprouvait une pression considérable à essayer de vivre comme un saint pour répondre aux attentes de Dieu. Malgré ses demandes insensées, RB étant très religieux, il faisait confiance à Dieu, engageait avec lui et appréciait se sentir proche de lui. Il croyait que Dieu lui montrait la voie afin d'entrer en communion avec lui et atteindre une certaine plénitude dans la vie. Cependant, RB ne se conformait pas toujours à ses exigences, mais laissé dans le doute, il se sentirait coupable et se reprocherait de ne pas faire assez pour aider les autres, de ne pas être suffisamment bon.

Au contraire, le Diable incitait RB à s'éloigner de ce « droit chemin ». En toute circonstance, il l'encourageait à agir uniquement dans son propre intérêt, indépendamment de la morale et des autres. Il le poussait par exemple à manipuler son entourage, à se droguer et à battre ses enfants. Selon lui, les autres constituaient une menace dont il fallait se protéger. Se sentant menacé en permanence par ceux qui en voulaient à sa vie ou à celle de ses proches, RB cachait des armes dans toutes les pièces de sa maison. Afin d'affronter ce monde dangereux, habité par des personnes lui étant hostiles, RB était incité par le Diable à se montrer agressif envers elles. La plupart du temps, il résistait aux ordres du Diable, mais les fois où il cédait, il se le reprochait et se sentait coupable. Enfin, le Diable dénigrait RB dans tous les aspects de sa vie, arguant qu'il était une mauvaise personne, un mauvais mari et un mauvais père.

Malheureusement, le diable était la voix la plus envahissante et la plus dominante au point tel qu'il apparut une fois à RB au milieu de la nuit. Pour faire face à la détresse provoquée par le Diable et afin de se débarrasser de lui, RB priait et cherchait la protection de

Dieu. Autant dans sa relation avec Dieu qu'avec le Diable, RB s'est toujours senti inférieur et soumis, incapable de leur résister, manifester son désaccord, ni même leur répondre. En se percevant comme n'ayant aucun contrôle sur eux, RB se sentait impuissant.

3.2. Pendant la thérapie en réalité virtuelle

Tout au long de la VRT, la médication de RB est restée stable, comprenant de la risperidone et une faible dose de quetiapine pour l'aider à dormir, deux antipsychotiques de seconde génération. Il nous a rapporté avoir scrupuleusement suivi sa médication ainsi que s'abstenir de toutes autres substances psychoactives.

En commençant la thérapie, RB a créé un avatar idiosyncrasique incarnant son Diable, à la fois sa voix et son visage. Les premières séances thérapeutiques ont été réalisées pour reproduire fidèlement l'expérience hallucinatoire de RB. Fixant le cadre de la thérapie, il était important que RB ait le sentiment d'être véritablement en train de parler avec son persécuteur. Dans cet objectif, le Diable adoptait une attitude menaçante et se contentait de répéter les propos abusifs que RB nous avait précédemment rapportés (p.ex., « t'es un mauvais père ; t'es qu'un crotté »). Les interactions étaient rendues volontairement difficiles afin de mettre à l'épreuve et entraîner les capacités de régulation émotionnelle de RB, mais aussi améliorer ses stratégies d'adaptation.

Dans les séances suivantes, le Diable est devenu progressivement moins abusif pour qu'un dialogue plus constructif puisse s'installer. Les similitudes entre les commentaires dépréciatifs du Diable et les croyances négatives de RB sur soi ont été portées à son attention. Lentement, RB a commencé à reconnaître que les critiques du Diable pourraient refléter ses

propres pensées. L'avatar et le thérapeute l'ont questionné sur l'origine de sa faible estime de soi, de son profond sentiment de culpabilité et de ses exigences démesurées envers lui-même. Il est vite devenu évident que RB était resté marqué par les erreurs de son passé. Déterminé à se racheter une conduite en essayant de vivre de manière irréprochable, RB était incapable de voir les changements qu'il avait déjà accomplis. Une liste de ses qualités, recueillie par ses soins auprès de ses proches a servi de support pour l'aider à prouver sa valeur au Diable, et plus important, à lui-même. Enfin, entendre de la bouche du Diable, son alter ego, qu'il avait changé, finit par l'en convaincre. Dès lors, il put accepter son passé et se pardonner, notamment pour les erreurs qu'il avait commises dans son rôle de père. Soulagé de voir qu'il n'était plus celui décrié par le Diable, il a pu se défaire de la culpabilité accumulée au fil des années et devenir moins exigeant avec lui même.

LA VRT a permis à RB d'explorer des comportements plus affirmatifs dans sa relation avec le Diable. N'étant plus accablé par la peur paralysante que lui inspirait le Diable, RB a trouvé en lui la force de le confronter. Au lieu d'éviter tout contact et de souffrir de ses intrusions, RB a appris à l'affronter efficacement. Au fur et à mesure qu'il y parvenait, RB a commencé à percevoir le Diable comme moins malveillant et moins omnipotent pour finalement reprendre contrôle dans sa relation avec lui. À la fin de la thérapie, les voix résiduelles n'étaient pas plus fortes que des chuchotements. Elles n'intervenaient que rarement et duraient seulement quelques minutes avant que RB ne les fasse taire.

3.3. Après la thérapie en réalité virtuelle

Depuis maintenant plus d'un an que RB a terminé la VRT, tous les progrès qu'il a réalisés se sont maintenus et sa posologie a été réduite par deux fois. Libéré de la détresse

invalidante causée par ses voix, RB a retrouvé une vie épanouissante. Il a complété un programme universitaire de pairs-aidant et a rejoint notre équipe de recherche en tant que pair-partenaire de recherche. Son travail consistait, entre autres, à fournir un soutien psychologique aux patients suivant la VRT. Véritable ambassadeur de la thérapie, RB a donné des dizaines d'interviews aux médias et a joué un rôle crucial dans le recrutement des patients. Finalement, il a été employé dans le cadre du programme de recherche-action participative au sein de l'hôpital duquel il est également devenu président du comité des usagers. RB a aussi rejoint le conseil d'administration d'un institut médico-légal, celui-là même où il a été hospitalisé pendant 2 ans.

Avec un antécédent de résistance au traitement et d'abus de substances, RB figure parmi les personnes souffrant de SCZ les plus difficiles à traiter. Malgré cela, la VRT a réussi à apporter des améliorations significatives dans la relation de RB avec ses voix et dans la façon dont il les évalue et se comporte avec. Instaurer un dialogue avec le Diable a permis d'ouvrir une brèche dans les représentations du « Soi » qui a conduit RB à s'accepter tel qu'il est, en créant un sentiment d'*empowerment* et en réduisant la détresse associée avec ses voix.

Conclusion

Les résultats encourageants de la VRT pour réduire la détresse des personnes souffrants d'AVH réfractaires requièrent de nouveaux essais contrôlés, randomisés de plus grande envergure. Dans une phase III, les prochaines études devront inclure un contrôle actif (p.ex., CBTp ou VRT dépourvue du processus thérapeutique présumé), un échantillon plus important de patients, dont l'allocation aura été masquée à l'évaluateur et une analyse basée

sur l'intention de traiter. Également, une mesure des schémas interpersonnels des patients ainsi qu'une mesure de la relation qu'ils entretiennent avec leurs voix et avec les autres pourraient être pertinentes pour orienter le dialogue à établir avec l'avatar. Le rôle de l'estime de soi et de la régulation des émotions dans le processus thérapeutique devra être déterminé. Par ailleurs, les études futures devront identifier les paramètres de VR qui améliorent l'efficacité de la VRT, notamment en évaluant précisément la contribution du sentiment de présence et de l'immersion. Une attention particulière devra être portée à la formation des futurs thérapeutes, car la VRT requiert certaines compétences d'acteur. Par conséquent, il sera important de déterminer si l'efficacité de la VRT restera constante entre les thérapeutes. Enfin, il faudra définir s'il existe un profil de patients qui pourrait mieux répondre à la VRT, que ce soit sur la base de variables cliniques, de la phénoménologie des voix ou de la propension à l'immersion en VR. Il s'agit autant de nouvelles avenues à explorer avant de penser à implémenter la VRT dans la pratique clinique.

References

- Achim, A. M., Maziade, M., Raymond, E., Olivier, D., Merette, C., & Roy, M. A. (2011). How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*, *37*(4), 811-821. doi:10.1093/schbul/sbp148
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, *60*(6), 565-571.
- Allen, P., Modinos, G., Hubl, D., Shields, G., Cachia, A., Jardri, R., . . . Plaze, M. (2012). Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophrenia bulletin*, *38*(4), 695-703.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, D.C.
- Anderson, P. L., Price, M., Edwards, S. M., Obasaju, M. A., Schmertz, S. K., Zimand, E., & Calamaras, M. R. (2013). Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*, *81*(5), 751-760. doi:10.1037/a0033559
- Atherton, S., Antley, A., Evans, N., Cernis, E., Lister, R., Dunn, G.,... Freeman, D. (2016). Self-Confidence and Paranoia: An Experimental Study Using an Immersive Virtual Reality Social Situation. *Behav Cogn Psychother*, *44*(1), 56-64. doi:10.1017/S1352465814000496
- Atkinson, J. R. (2006). The perceptual characteristics of voice-hallucinations in deaf people: insights into the nature of subvocal thought and sensory feedback loops. *Schizophrenia bulletin*, *32*(4), 701-708.
- Badcock, J. C., Paulik, G., & Maybery, M. T. (2011). The role of emotion regulation in auditory hallucinations. *Psychiatry Res*, *185*(3), 303-308. doi:10.1016/j.psychres.2010.07.011
- Baethge, C., Baldessarini, R. J., Freudenthal, K., Streeruwitz, A., Bauer, M., & Bschor, T. (2005). Hallucinations in bipolar disorder : characteristics and comparison to unipolar depression and schizophrenia. *Bipolar Disord*, *7*(2), 136-145. doi:10.1111/j.1399-5618.2004.00175.x
- Bailenson, J. N., Swinth, K., Hoyt, C., Persky, S., Dimov, A., & Blascovich, J. (2005). The independent and interactive effects of embodied-agent appearance and behavior on self-report, cognitive, and behavioral markers of copresence in immersive virtual environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, *14*(4), 379-393.

- Banks, J., Ericksson, G., Burrage, K., Yellowlees, P., Ivermee, S., & Tichon, J. (2004). Constructing the hallucinations of psychosis in virtual reality. *Journal of Network and Computer Applications*, 27(1), 1-11.
- Bassiony, M. M., & Lyketsos, C. G. (2003). Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: review of the brain decade. *Psychosomatics*, 44(5), 388-401. doi:10.1176/appi.psy.44.5.388
- Beavan, V. (2011). Towards a definition of “hearing voices”: a phenomenological approach. *Psychosis*, 3(1), 63-73.
- Beavan, V., Read, J., & Cartwright, C. (2011). The prevalence of voice-hearers in the general population: a literature review. *Journal of Mental Health*, 20(3), 281-292.
- Beck, A. T., Rector, N. A., Stolar, N., & Grant, P. (2011). *Schizophrenia: Cognitive theory, research, and therapy*: Guilford Press.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-498.
- Behrendt, R.-P. (1998). Underconstrained perception: A theoretical approach to the nature and function of verbal hallucinations. *Comprehensive Psychiatry*, 39(4), 236-248.
- Benjamin, L. S. (1989). Is chronicity a function of the relationship between the person and the auditory hallucination? *Schizophrenia bulletin*, 15(2), 291.
- Birchwood, M., & Chadwick, P. (1997). The omnipotence of voices: testing the validity of a cognitive model. *Psychol Med*, 27(6), 1345-1353.
- Birchwood, M., Gilbert, P., Gilbert, J., Trower, P., Meaden, A., Hay, J., . . . Miles, J. N. (2004). Interpersonal and role-related schema influence the relationship with the dominant 'voice' in schizophrenia: a comparison of three models. *Psychol Med*, 34(8), 1571-1580.
- Birchwood, M., Meaden, A., Trower, P., Gilbert, P., & Plaistow, J. (2000). The power and omnipotence of voices: subordination and entrapment by voices and significant others. *Psychol Med*, 30(2), 337-344.
- Birtchnell, J. (1996). *How humans relate: A new interpersonal theory*: Psychology Press.
- Bleuler, E. (1950). Dementia Praecox or the group of Schizophrenias.
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., & Group, C. S. C. (2010). Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry*, 71(3), 280-286. doi:10.4088/JCP.08m04250yel

- Botella, C., Fernandez-Alvarez, J., Guillen, V., Garcia-Palacios, A., & Banos, R. (2017). Recent Progress in Virtual Reality Exposure Therapy for Phobias: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep*, *19*(7), 42. doi:10.1007/s11920-017-0788-4
- Botella, C., Serrano, B., Banos, R. M., & Garcia-Palacios, A. (2015). Virtual reality exposure-based therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review of its efficacy, the adequacy of the treatment protocol, and its acceptability. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *11*, 2533-2545. doi:10.2147/NDT.S89542
- Bouchard, S., Dumoulin, S., Robillard, G., Guitard, T., Klinger, E., Forget, H.,... Roucaut, F. X. (2017). Virtual reality compared with in vivo exposure in the treatment of social anxiety disorder: a three-arm randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, *210*(4), 276-283. doi:10.1192/bjp.bp.116.184234
- Bouchard, S., Robillard, G., Giroux, I., Jacques, C., Loranger, C., St-Pierre, M.,... Goulet, A. (2017). Using Virtual Reality in the Treatment of Gambling Disorder: The Development of a New Tool for Cognitive Behavior Therapy. *Front Psychiatry*, *8*, 27. doi:10.3389/fpsy.2017.00027
- Bryson, G., & Bell, M. D. (2003). Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis*, *191*(2), 87-92. doi:10.1097/01.NMD.0000050937.06332.3C
- Buchanan, R. W., Davis, M., Goff, D., Green, M. F., Keefe, R. S., Leon, A. C.,... Stover, E. (2005). A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *31*(1), 5-19.
- Burns, A. M., Erickson, D. H., & Brenner, C. A. (2014). Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatric Services*, *65*(7), 874-880.
- Bushe, C. J., Taylor, M., & Haukka, J. (2010). Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *Journal of psychopharmacology*, *24*(4_suppl), 17-25.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, *159*(7), 1080-1092. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1080
- Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *97*(1), 12-17.
- Chadwick. (2006). *Person-based cognitive therapy for distressing psychosis*: John Wiley & Sons.
- Chadwick, & Birchwood. (1994). The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *Br J Psychiatry*, *164*(2), 190-201.

- Chadwick, Lees, & Birchwood. (2000). The revised beliefs about voices questionnaire (BAVQ-R). *The British Journal of Psychiatry*, 177(3), 229-232.
- Chaix, J., Ma, E., Nguyen, A., Collado, M. A. O., Rexhaj, S., & Favrod, J. (2014). Safety-seeking behaviours and verbal auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 220(1), 158-162.
- Chan, C. L., Ngai, E. K., Leung, P. K., & Wong, S. (2010). Effect of the adapted Virtual Reality cognitive training program among Chinese older adults with chronic schizophrenia: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(6), 643-649. doi:10.1002/gps.2403
- Chapman, C. L., Mullin, K., Ryan, C. J., Kuffel, A., Nielsens, O., & Large, M. M. (2015). Meta-analysis of the association between suicidal ideation and later suicide among patients with either a schizophrenia spectrum psychosis or a mood disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 131(3), 162-173. doi:10.1111/acps.12359
- Chin, J., Hayward, M., & Drinnan, A. (2009). Relating to voices: Exploring the relevance of this concept to people who hear voices. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 82(1), 1-17.
- Cho, B. H., Ku, J., Jang, D. P., Kim, S., Lee, Y. H., Kim, I. Y., . . . Kim, S. I. (2002). The effect of virtual reality cognitive training for attention enhancement. *Cyberpsychol Behav*, 5(2), 129-137. doi:10.1089/109493102753770516
- Choi, S.-H., Ku, J., Han, K., Kim, E., Kim, S. I., Park, J., & Kim, J.-J. (2010). Deficits in eye gaze during negative social interactions in patients with schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*, 198(11), 829-835.
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B., Kotirum, S., Chiou, C. F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 357-373. doi:10.2147/NDT.S96649
- Cloutier, M., Aigbogun, M. S., Guerin, A., Nitulescu, R., Ramanakumar, A. V., Kamat, S. A.,... Wu, E. (2016). The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry*, 77(6), 764-771. doi:10.4088/JCP.15m10278
- Collerton, D., Perry, E., & McKeith, I. (2005). Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(6), 737-757.
- Corstens, D., Longden, E., & May, R. (2012). Talking with voices: exploring what is expressed by the voices people hear. *Psychosis*, 4(2), 95-104.
- Cote, S., & Bouchard, S. (2005). Documenting the efficacy of virtual reality exposure with psychophysiological and information processing measures. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 30(3), 217-232. doi:10.1007/s10484-005-6379-x

- Craig, T., Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J., Huckvale, M., Howarth, E.,... Garety, P. (2017). AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. doi:10.1016/S2215-0366(17)30427-3
- Craig, T., Ward, T., & Rus-Calafell, M. (2016). AVATAR Therapy for Refractory Auditory Hallucinations *Brief Interventions for Psychosis* (pp. 41-54) : Springer.
- Daalman, K., Boks, M., Diederens, K., de Weijer, A. D., Blom, J. D., Kahn, R. S., & Sommer, I. (2011). The same or different? A phenomenological comparison of auditory verbal hallucinations in healthy and psychotic individuals. *J Clin Psychiatry*, 72(3), 320-325.
- David, A. S. (1999). Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand*, 99(Suppl. 395), 95-104.
- Davies, P., Thomas, P., & Leudar, I. (1999). Dialogical engagement with voices: a single case study. *Br J Med Psychol*, 72 (Pt 2), 179-187.
- de Leede-Smith, S., & Barkus, E. (2013). A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals. *Front Hum Neurosci*, 7, 367. doi:10.3389/fnhum.2013.00367
- Diemer, J., Alpers, G. W., Peperkorn, H. M., Shiban, Y., & Muhlberger, A. (2015). The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Front Psychol*, 6, 26. doi:10.3389/fpsyg.2015.00026
- Diemer, J., Muhlberger, A., Pauli, P., & Zwanzger, P. (2014). Virtual reality exposure in anxiety disorders: impact on psychophysiological reactivity. *World J Biol Psychiatry*, 15(6), 427-442. doi:10.3109/15622975.2014.892632
- Dixon, L. B., Dickerson, F., Bellack, A. S., Bennett, M., Dickinson, D., Goldberg, R. W.,... Pasillas, R. M. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*, 36(1), 48-70.
- Dyck, M., Winbeck, M., Leiber, S., Chen, Y., & Mathiak, K. (2010). Virtual faces as a tool to study emotion recognition deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 179(3), 247-252. doi:10.1016/j.psychres.2009.11.004
- Eichenberg, C., & Wolters, C. (2012). *Virtual Realities in the treatment of mental disorders: A Review of the current state of research*: INTECH Open Access Publisher.
- Elkis, H., & Buckley, P. F. (2016). Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 39(2), 239-265. doi:10.1016/j.psc.2016.01.006
- Elliott, B., Joyce, E., & Shorvon, S. (2009). Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy : 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Res*, 85(2-3), 162-171. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.018

- Endicott, J., Nee, J., Harrison, W., & Blumenthal, R. (1993). Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull*, 29(2), 321-326.
- Fazel, Gulati, Linsell, Geddes, & Grann. (2009). Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 6(8), e1000120.
doi:10.1371/journal.pmed.1000120
- Fazel, S., & Grann, M. (2006). The population impact of severe mental illness on violent crime. *American Journal of Psychiatry*, 163(8), 1397-1403.
- Feinberg, I., & Guazzelli, M. (1999). Schizophrenia--a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness. *Br J Psychiatry*, 174, 196-204.
- Fielding-Smith, S. F., Hayward, M., Strauss, C., Fowler, D., Paulik, G., & Thomas, N. (2015). Bringing the "self" into focus: conceptualising the role of self-experience for understanding and working with distressing voices. *Front Psychol*, 6, 1129.
doi:10.3389/fpsyg.2015.01129
- Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychological bulletin*, 99(1), 20.
- Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2004). Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *J Psychiatr Res*, 38(1), 37-46.
- Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2005). Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations? *Int J Psychophysiol*, 58(2-3), 179-189.
doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.01.014
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Heinks, T., Kalba, S., Faustman, W. O., & Roth, W. T. (2001). Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158(12), 2069-2071. doi:10.1176/appi.ajp.158.12.2069
- Freeman, Evans, N., Lister, R., Antley, A., Dunn, G., & Slater, M. (2014). Height, social comparison, and paranoia: an immersive virtual reality experimental study. *Psychiatry Res*, 218(3), 348-352. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.014
- Freeman, D. (2016). Persecutory delusions: a cognitive perspective on understanding and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 685-692. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00066-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00066-3)
- Freeman, D., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lister, R., Antley, A.,... Williams, J. (2014). How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophrenia bulletin*, 41(2), 391-399.

- Freeman, D., & Garety, P. A. (2003). Connecting neurosis and psychosis: the direct influence of emotion on delusions and hallucinations. *Behav Res Ther*, *41*(8), 923-947.
- Freeman, D., Garety, P. A., Bebbington, P., Slater, M., Kuipers, E., Fowler, D., . . . Dunn, G. (2005). The psychology of persecutory ideation II: a virtual reality experimental study. *J Nerv Ment Dis*, *193*(5), 309-315.
- Freeman, D., Pugh, K., Vorontsova, N., Antley, A., & Slater, M. (2010). Testing the continuum of delusional beliefs: an experimental study using virtual reality. *J Abnorm Psychol*, *119*(1), 83-92. doi:10.1037/a0017514
- Freeman, D., Slater, M., Bebbington, P. E., Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D.,... Vinayagamoorthy, V. (2003). Can virtual reality be used to investigate persecutory ideation? *J Nerv Ment Dis*, *191*(8), 509-514. doi:10.1097/01.nmd.0000082212.83842.fe
- Frith, C., & Done, J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychol Med*, *19*(2), 359-363.
- Frith, C. D., & Done, D. J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *153*, 437-443.
- Gallagher, S. (2004). Neurocognitive models of schizophrenia: a neurophenomenological critique. *Psychopathology*, *37*(1), 8-19.
- Garcia-Palacios, A., Botella, C., Hoffman, H., & Fabregat, S. (2007). Comparing acceptance and refusal rates of virtual reality exposure vs. in vivo exposure by patients with specific phobias. *Cyberpsychol Behav*, *10*(5), 722-724. doi:10.1089/cpb.2007.9962
- Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D., & Bebbington, P. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med*, *31*(2), 189-195.
- Gillespie, A. L., Samanaite, R., Mill, J., Egerton, A., & MacCabe, J. H. (2017). Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*, *17*(1), 12. doi:10.1186/s12888-016-1177-y
- Goodwin, D. W., & Rosenthal, R. (1971). Clinical significance of hallucinations in psychiatric disorders: a study of 116 hallucinatory patients. *Archives of general psychiatry*, *24*(1), 76-80.
- Grant, P. M., Huh, G. A., Perivoliotis, D., Stolar, N. M., & Beck, A. T. (2012). Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *69*(2), 121-127.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff" ? : National Institute of Mental Health.

- Hacker, D., Birchwood, M., Tudway, J., Meaden, A., & Amphlett, C. (2008). Acting on voices: Omnipotence, sources of threat, and safety-seeking behaviours. *British Journal of Clinical Psychology, 47*(2), 201-213.
- Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., & Faragher, E. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med, 29*(04), 879-889.
- Hallam, R. S., & O'Connor, K. P. (2002). A dialogical approach to obsessions. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice, 75*(3), 333-348.
- Han, Heo, J. K., Seo, S. O., Hong, M. Y., Lee, J. S., Shin, Y. S.,... Kim, J. J. (2012). The effect of simulated auditory hallucinations on daily activities in schizophrenia patients. *Psychopathology, 45*(6), 352-360. doi:10.1159/000337264
- Han, K., Shin, J., Yoon, S. Y., Jang, D.-P., & Kim, J.-J. (2014). Deficient gaze pattern during virtual multiparty conversation in patients with schizophrenia. *Computers in biology and medicine, 49*, 60-66.
- Harm, D. (2002). Motion sickness neurophysiology, physiological correlates, and treatment. *Handbook of virtual environments, 637-661*.
- Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter, W. T., Green, M. F., Gold, J. M., & Schoenbaum, M. (2012). Functional impairment in people with schizophrenia: focus on employability and eligibility for disability compensation. *Schizophrenia research, 140*(1), 1-8.
- Hayward, M. (2003). Interpersonal relating and voice hearing: to what extent does relating to the voice reflect social relating? *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice, 76*(4), 369-383.
- Hayward, M., Berry, K., & Ashton, A. (2011). Applying interpersonal theories to the understanding of and therapy for auditory hallucinations: a review of the literature and directions for further research. *Clin Psychol Rev, 31*(8), 1313-1323. doi:10.1016/j.cpr.2011.09.001
- Hayward, M., Berry, K., McCarthy-Jones, S., Strauss, C., & Thomas, N. (2014). Beyond the omnipotence of voices: further developing a relational approach to auditory hallucinations. *Psychosis, 6*(3), 242-252.
- Hayward, M., Denney, J., Vaughan, S., & Fowler, D. (2008). The voice and you: development and psychometric evaluation of a measure of relationships with voices. *Clinical psychology & psychotherapy, 15*(1), 45-52.
- Hayward, M., & Fuller, E. (2010). Relating therapy for people who hear voices: perspectives from clients, family members, referrers and therapists. *Clin Psychol Psychother, 17*. doi:10.1002/cpp.672

- Hayward, M., Jones, A. M., Bogen-Johnston, L., Thomas, N., & Strauss, C. (2016). Relating Therapy for distressing auditory hallucinations: A pilot randomized controlled trial. *Schizophr Res.* doi:10.1016/j.schres.2016.11.019
- Hayward, M., Strauss, C., & Bogen-Johnston, L. (2014). Relating therapy for voices (the R2V study): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*, *15*(1), 325. doi:10.1186/1745-6215-15-325
- Hegarty, J., Baldessarini, R., Tohen, M., Wateraux, C., & Oepen, G. (1994). One Hundred Years of Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Outcome Literature. *Am J Psychiatry*, *151*, 10.
- Held, R. M., & Durlach, N. I. (1992). Telepresence. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*, *1*(1), 109-112.
- Hermans, H. J. (1996). Voicing the self: From information processing to dialogical interchange. *Psychological bulletin*, *119*(1), 31.
- Hoffman, R. E. (1987). Computer simulations of neural information processing and the schizophrenia-mania dichotomy. *Archives of general psychiatry*, *44*(2), 178-188.
- Hoffman, R. E., & Dobscha, S. K. (1989). Cortical pruning and the development of schizophrenia: a computer model. *Schizophrenia bulletin*, *15*(3), 477.
- Honig, A., Romme, M. A., Ensink, B. J., Escher, S. D., Pennings, M. H., & Devries, M. W. (1998). Auditory hallucinations: a comparison between patients and nonpatients. *The Journal of nervous and mental disease*, *186*(10), 646-651.
- Iasevoli, F., Giordano, S., Balletta, R., Latte, G., Formato, M. V., Prinziavalli, E.,... de Bartolomeis, A. (2016). Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *65*, 34-48.
- Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R., & Laws, K. R. (2014). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry*, *204*(1), 20-29. doi:10.1192/bjp.bp.112.116285
- Johns, L. C., Kompus, K., Connell, M., Humpston, C., Lincoln, T. M., Longden, E.,... Larøi, F. (2014). Auditory Verbal Hallucinations in Persons With and Without a Need for Care. *Schizophrenia bulletin*, *40*(Suppl_4), S255-S264. doi:10.1093/schbul/sbu005
- Jones, & Fernyhough. (2007). Neural correlates of inner speech and auditory verbal hallucinations: a critical review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev*, *27*(2), 140-154. doi:10.1016/j.cpr.2006.10.001

- Jones, Guy, & Ormrod. (2003). AQ-methodological study of hearing voices: A preliminary exploration of voice hearers' understanding of their experiences. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 76(2), 189-209.
- Jones, Hacker, & Cormack. (2012). Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia (review). *The Cochrane Library*(5).
- Jouriles, E. N., Simpson Rowe, L., McDonald, R., Platt, C. G., & Gomez, G. S. (2011). Assessing women's responses to sexual threat: validity of a virtual role-play procedure. *Behav Ther*, 42(3), 475-484. doi:10.1016/j.beth.2010.11.005
- Joyal, C. C., Jacob, L., Cigna, M.-H., Guay, J.-P., & Renaud, P. (2014). Virtual faces expressing emotions: an initial concomitant and construct validity study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8.
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107-1112.
- Kandalaf, M. R., Didehbani, N., Krawczyk, D. C., Allen, T. T., & Chapman, S. B. (2013). Virtual reality social cognition training for young adults with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*, 43(1), 34-44. doi:10.1007/s10803-012-1544-6
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of general psychiatry*, 45(9), 789-796.
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 912-920.
- Kennedy, Altar, A., Taylor, D., Degtiar, I., & Hornberger, J. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International clinical psychopharmacology*, 29(2), 63-76.
- Kennedy, Lane, N., Berbaum, K., & Lilienthal, M. (1993). Simulator sickness questionnaire: An enhanced method for quantifying simulator sickness. *The international journal of aviation psychology*, 3(3), 203-220.
- Kennedy, & Xyrichis. (2017). Cognitive Behavioral Therapy Compared with Non-specialized Therapy for Alleviating the Effect of Auditory Hallucinations in People with Reoccurring Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Community Ment Health J*, 53(2), 127-133. doi:10.1007/s10597-016-0030-6
- Kesting, M.-L., Bredenpohl, M., Klenke, J., Westermann, S., & Lincoln, T. M. (2013). The impact of social stress on self-esteem and paranoid ideation. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44(1), 122-128.

- Khoury, B., & Lecomte, T. (2012). Emotion regulation and schizophrenia. *International Journal of Cognitive Therapy*, 5(1), 67-76.
- Kingdon, D. G., Ashcroft, K., Bhandari, B., Gleeson, S., Warikoo, N., Symons, M.,... Ghosh, S. (2010). Schizophrenia and borderline personality disorder: similarities and differences in the experience of auditory hallucinations, paranoia, and childhood trauma. *The Journal of nervous and mental disease*, 198(6), 399-403.
- Kingdon, D. G., & Turkington, D. (2005). *Cognitive therapy of schizophrenia*: Guilford Press.
- Ku, Han, K., Lee, H. R., Jang, H. J., Kim, K. U., Park, S. H., . . . Kim, S. I. (2007). VR-based conversation training program for patients with schizophrenia: a preliminary clinical trial. *Cyberpsychology & behavior*, 10(4), 567-574.
- Ku, Jang, Kim, Park, Kim, Kim, . . . Kim. (2006). Pilot study for assessing the behaviors of patients with schizophrenia towards a virtual avatar. *Cyberpsychol Behav*, 9(5), 531-539. doi:10.1089/cpb.2006.9.531
- Laforest, M., Bouchard, S., Bosse, J., & Mesly, O. (2016). Effectiveness of In Virtuo Exposure and Response Prevention Treatment Using Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Study Based on a Single-Case Study Protocol. *Front Psychiatry*, 7, 99. doi:10.3389/fpsy.2016.00099
- Langdon, R., Jones, S., Connaughton, E., & Fernyhough, C. (2009). The phenomenology of inner speech: comparison of schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations and healthy controls. *Psychol Med*, 39(4), 655-663.
- Larøi, F. (2006). The phenomenological diversity of hallucinations: some theoretical and clinical implications. *Psychologica Belgica*, 46(1-2).
- Laroi, F., Sommer, I. E., Blom, J. D., Fernyhough, C., Ffytche, D. H., Hugdahl, K.,... Waters, F. (2012). The characteristic features of auditory verbal hallucinations in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future directions. *Schizophr Bull*, 38(4), 724-733. doi:10.1093/schbul/sbs061
- Larson, E. B., Feigon, M., Gagliardo, P., & Dvorkin, A. Y. (2014). Virtual reality and cognitive rehabilitation: a review of current outcome research. *NeuroRehabilitation*, 34(4), 759-772. doi:10.3233/NRE-141078
- Lawrence, C., Jones, J., & Cooper, M. (2010). Hearing voices in a non-psychiatric population. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 38(3), 363-373.
- Lawson, B. D., Graeber, D. A., Mead, A. M., & Muth, E. (2002). Signs and symptoms of human syndromes associated with synthetic experiences. *Handbook of virtual environments: Design, implementation, and applications*, 589-618.

- Leff, J., Williams, G., Huckvale, M., Arbuthnot, M., & Leff, A. P. (2014). Avatar therapy for persecutory auditory hallucinations: What is it and how does it work? *Psychosis*, *6*(2), 166-176. doi:10.1080/17522439.2013.773457
- Leff, J., Williams, G., Huckvale, M. A., Arbuthnot, M., & Leff, A. P. (2013). Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Br J Psychiatry*, *202*, 428-433. doi:10.1192/bjp.bp.112.124883
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O.,... Altshuler, K. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *161*(2 SUPPL.).
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., . . . Geddes, J. R. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, *382*(9896), 951-962.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, *373*(9657), 31-41.
- Lewis, S. W., Barnes, T. R., Davies, L., Murray, R. M., Dunn, G., Hayhurst, K. P., . . . Jones, P. B. (2006). Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *32*(4), 715-723.
- Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Pollack, S., Szymanski, S., Howard, A., Bookstein, P., & Kane, J. M. (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry*, *151*(12), 1744-1752.
- Lim, A., Hoek, H. W., Deen, M. L., Blom, J. D., & Investigators, G. (2016). Prevalence and classification of hallucinations in multiple sensory modalities in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. doi:10.1016/j.schres.2016.06.010
- Lincoln, T. M., Rief, W., Westermann, S., Ziegler, M., Kesting, M.-L., Heibach, E., & Mehl, S. (2014). Who stays, who benefits? Predicting dropout and change in cognitive behaviour therapy for psychosis. *Psychiatry Res*, *216*(2), 198-205.
- Lindenmayer, J., & Khan, A. (2010). Assessment of therapy-resistant schizophrenia *Therapy-resistant schizophrenia* (Vol. 26, pp. 9-32): Karger Publishers.
- Ling, Nefs, Morina, Heynderickx, & Brinkman. (2014). A meta-analysis on the relationship between self-reported presence and anxiety in virtual reality exposure therapy for anxiety disorders. *PLoS One*, *9*(5), e96144. doi:10.1371/journal.pone.0096144

- Ling, Neefs, H. T., Brinkman, W.-P., Qu, C., & Heynderickx, I. (2013). The relationship between individual characteristics and experienced presence. *Computers in Human Behavior*, 29(4), 1519-1530. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chb.2012.12.010>
- Longden, E., Corstens, D., Escher, S., & Romme, M. (2012). Voice hearing in a biographical context: a model for formulating the relationship between voices and life history. *Psychosis*, 4(3), 224-234.
- Lopez-Martin, O., Segura Fragoso, A., Rodriguez Hernandez, M., Dimbwadyo Terror, I., & Polonio-Lopez, B. (2016). [Effectiveness of a programme based on a virtual reality game for cognitive enhancement in schizophrenia]. *Gac Sanit*, 30(2), 133-136. doi:10.1016/j.gaceta.2015.10.004
- Lysaker, P. H., & Hermans, H. J. (2007). The dialogical self in psychotherapy for persons with schizophrenia: a case study. *J Clin Psychol*, 63(2), 129-139. doi:10.1002/jclp.20336
- Mace, S., & Taylor, D. (2015). Reducing the rates of prescribing high-dose antipsychotics and polypharmacy on psychiatric inpatient and intensive care units: results of a 6-year quality improvement programme. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 5(1), 4-12.
- Mack, J., Rabins, P., Anderson, K., Goldstein, S., Grill, S., Hirsch, E. S., . . . Palanci, J. (2012). Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson disease sample. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(2), 123-132.
- Makinen, J., Miettunen, J., Isohanni, M., & Koponen, H. (2008). Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry*, 62(5), 334-341. doi:10.1080/08039480801959307
- Malla, A. K., Takhar, J. J., Norman, R. M., Manchanda, R., Cortese, L., Haricharan, R.,... Ahmed, R. (2002). Negative symptoms in first episode non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 105(6), 431-439.
- Man, D. W., Chung, J. C., & Lee, G. Y. (2012). Evaluation of a virtual reality-based memory training programme for Hong Kong Chinese older adults with questionable dementia: a pilot study. *International journal of geriatric psychiatry*, 27(5), 513-520.
- Marcos-Pablos, S., Gonzalez-Pablos, E., Martin-Lorenzo, C., Flores, L. A., Gomez-Garcia-Bermejo, J., & Zalama, E. (2016). Virtual Avatar for Emotion Recognition in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci*, 10, 421. doi:10.3389/fnhum.2016.00421
- Markus, H., & Wurf, E. (1987). The dynamic self-concept: A social psychological perspective. *Annual review of psychology*, 38(1), 299-337.
- Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39(5), 337-349. doi:10.1007/s00127-004-0762-4

- Mawson, A., Berry, K., Murray, C., & Hayward, M. (2011). Voice hearing within the context of hearers' social worlds: an interpretative phenomenological analysis. *Psychol Psychother*, 84(3), 256-272. doi:10.1348/147608310X524883
- Mawson, A., Cohen, K., & Berry, K. (2010). Reviewing evidence for the cognitive model of auditory hallucinations: The relationship between cognitive voice appraisals and distress during psychosis. *Clin Psychol Rev*, 30(2), 248-258. doi:10.1016/j.cpr.2009.11.006
- McCarthy-Jones, S., Thomas, N., Strauss, C., Dodgson, G., Jones, N., Woods, A.,... Sommer, I. E. (2014). Better than mermaids and stray dogs? Subtyping auditory verbal hallucinations and its implications for research and practice. *Schizophr Bull*, 40 Suppl 4, S275-284. doi:10.1093/schbul/sbu018
- McCarthy-Jones, S., Trauer, T., Mackinnon, A., Sims, E., Thomas, N., & Copolov, D. L. (2014). A new phenomenological survey of auditory hallucinations: evidence for subtypes and implications for theory and practice. *Schizophr Bull*, 40(1), 231-235. doi:10.1093/schbul/sbs156
- McDonnell, J., Stahl, D., Day, F., McGuire, P., & Valmaggia, L. R. (2017). Interpersonal sensitivity in those at clinical high risk for psychosis mediates the association between childhood bullying victimisation and paranoid ideation: A virtual reality study. *Schizophr Res*. doi:10.1016/j.schres.2017.04.029
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McGuire, P. K., Silbersweig, D., Wright, I., Murray, R., Frackowiak, R., & Frith, C. (1996). The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*, 169(2), 148-159.
- McKenna, P., & Kingdon, D. (2014). Has cognitive behavioural therapy for psychosis been oversold? *The BMJ*, 348, g2295. doi:10.1136/bmj.g2295
- Meltzer, H. Y., Bastani, B., Kwon, K. Y., Ramirez, L., Burnett, S., & Sharpe, J. (1989). A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 99, S68-S72.
- Meltzer, H. Y., & Stahl, S. M. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin*, 2(1), 19.
- Meyerbrocker, K., & Emmelkamp, P. M. (2010). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a systematic review of process-and-outcome studies. *Depress Anxiety*, 27(10), 933-944. doi:10.1002/da.20734

- Michalyszyn, D., Marchand, A., Bouchard, S., Martel, M. O., & Poirier-Bisson, J. (2010). A randomized, controlled clinical trial of in vitro and in vivo exposure for spider phobia. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, *13*(6), 689-695. doi:10.1089/cyber.2009.0277
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T., & Horan, W. P. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European neuropsychopharmacology*, *24*(5), 645-692.
- Miyahira, S. D., Folen, R. A., Stetz, M., Rizzo, A., & Kawasaki, M. M. (2010). Use of immersive virtual reality for treating anger. *Stud Health Technol Inform*, *154*, 82-86.
- Morand-Beaulieu, S., O'connor, K. P., Sauvé, G., Blanchet, P. J., & Lavoie, M. E. (2015). Cognitive-behavioral therapy induces sensorimotor and specific electrocortical changes in chronic tic and Tourette's disorder. *Neuropsychologia*, *79*, 310-321.
- Morina, N., Ijntema, H., Meyerbroeker, K., & Emmelkamp, P. M. (2015). Can virtual reality exposure therapy gains be generalized to real-life? A meta-analysis of studies applying behavioral assessments. *Behav Res Ther*, *74*, 18-24. doi:10.1016/j.brat.2015.08.010
- Morrison. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *29*(03), 257-276.
- Morrison, A., & Haddock, G. (1997). Cognitive factors in source monitoring and auditory hallucinations. *Psychol Med*, *27*(3), 669-679.
- Morrison, A., Haddock, G., & Tarrier, N. (1995). Intrusive thoughts and auditory hallucinations: a cognitive approach. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *23*(3), 265-280.
- Morrison, A., Renton, J., Dunn, H., Williams, S., & Bentall, R. (2004). *Cognitive therapy for psychosis: A formulation-based approach*: Routledge.
- Morrison, A., Turkington, D., Pyle, M., Spencer, H., Brabban, A., Dunn, G., . . . Callcott, P. (2014). Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, *383*(9926), 1395-1403.
- Morrison, A. P., & Barratt, S. (2009). What are the components of CBT for psychosis? A Delphi study. *Schizophrenia bulletin*, *36*(1), 136-142.
- Moser, E., Derntl, B., Robinson, S., Fink, B., Gur, R. C., & Grammer, K. (2007). Amygdala activation at 3T in response to human and avatar facial expressions of emotions. *Journal of neuroscience methods*, *161*(1), 126-133.

- Mustafa, F., Burke, J., Abukmeil, S., Scanlon, J., & Cox, M. (2015). "Schizophrenia past clozapine": reasons for clozapine discontinuation, mortality, and alternative antipsychotic prescribing. *Pharmacopsychiatry*, 48(01), 11-14.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Prevention and Management. (CG 178).
- Nayani, & David. (1996). The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med*, 26(1), 177-189.
- Negut, A., Matu, S. A., Sava, F. A., & David, D. (2016). Virtual reality measures in neuropsychological assessment: a meta-analytic review. *Clin Neuropsychol*, 30(2), 165-184. doi:10.1080/13854046.2016.1144793
- Newton-Howes, G., & Wood, R. (2013). Cognitive behavioural therapy and the psychopathology of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Psychol Psychother*, 86(2), 127-138. doi:10.1111/j.2044-8341.2011.02048.x
- Nowak, K. L., & Biocca, F. (2003). The effect of the agency and anthropomorphism on users' sense of telepresence, copresence, and social presence in virtual environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 12(5), 481-494.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1), 29-39.
- O'Connor, K. P., Laverdure, A., Taillon, A., Stip, E., Borgeat, F., & Lavoie, M. (2009). Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples. *Behav Res Ther*, 47(12), 1090-1095.
- O'Keeffe, J., Conway, R., & McGuire, B. (2017). A systematic review examining factors predicting favourable outcome in cognitive behavioural interventions for psychosis. *Schizophr Res*, 183, 22-30. doi:10.1016/j.schres.2016.11.021
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*, 2012, 916 198. doi:10.1155/2012/916 198
- Opris, D., Pinteá, S., Garcia-Palacios, A., Botella, C., Szamoskozi, S., & David, D. (2012). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a quantitative meta-analysis. *Depress Anxiety*, 29(2), 85-93. doi:10.1002/da.20910
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 247-253.
- Pan, X., Gillies, M., & Slater, M. (2008). *Male bodily responses during an interaction with a virtual woman*. Paper presented at the Intelligent virtual agents.

- Park, Ku, Choi, S. H., Jang, H. J., Park, J. Y., Kim, S. I., & Kim, J. J. (2011). A virtual reality application in role-plays of social skills training for schizophrenia: a randomized, controlled trial. *Psychiatry Res, 189*(2), 166-172. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.003
- Park, Ku, Kim, Jang, Kim, Kim,... Kim. (2009). Increased personal space of patients with schizophrenia in a virtual social environment. *Psychiatry Res, 169*(3), 197-202. doi:10.1016/j.psychres.2008.06.039
- Parsons, T. D., & Rizzo, A. A. (2008). Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry, 39*(3), 250-261. doi:10.1016/j.jbtep.2007.07.007
- Paton, C., Whittington, C., & Barnes, T. R. (2007). Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *Journal of clinical psychopharmacology, 27*(2), 198-204.
- Peyroux, E., & Franck, N. (2014). RC2S : a cognitive remediation program to improve social cognition in schizophrenia and related disorders. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*.
- Peyroux, E., & Franck, N. (2016). Improving social cognition in people with schizophrenia with RC2S: two single-case studies. *Frontiers in Psychiatry, 7*.
- Pfammatter, M., Junghan, U. M., & Brenner, H. D. (2006). Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophrenia bulletin, 32*(suppl 1), S64-S80.
- Pitti, C. T., Penate, W., de la Fuente, J., Bethencourt, J. M., Roca-Sanchez, M. J., Acosta, L.,... Gracia, R. (2015). The combined use of virtual reality exposure in the treatment of agoraphobia. *Actas Esp Psiquiatr, 43*(4), 133-141.
- Pratt, D. R., Zyda, M., & Kelleher, K. (1995). Virtual reality: in the mind of the beholder. *Computer, 28*(7), 17-19.
- Price, M., & Anderson, P. (2007). The role of presence in virtual reality exposure therapy. *J Anxiety Disord, 21*(5), 742-751. doi:10.1016/j.janxdis.2006.11.002
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P., & Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand, 112*(5), 330-350. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x
- Rector, N. A., & Beck, A. T. (2001). Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *J Nerv Ment Dis, 189*(5), 278-287.
- Renaud, P., Trottier, D., Rouleau, J.-L., Goyette, M., Saumur, C., Boukhalfi, T., & Bouchard, S. (2014). Using immersive virtual reality and anatomically correct computer-generated characters in the forensic assessment of deviant sexual preferences. *Virtual Reality, 18*(1), 37-47.

- Ritsner, M., Kurs, R., Gibel, A., Ratner, Y., & Endicott, J. (2005). Validity of an abbreviated quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients. *Qual Life Res*, *14*(7), 1693-1703.
- Riva, G., Mantovani, F., Capideville, C. S., Preziosa, A., Morganti, F., Villani, D.,.... Alcaniz, M. (2007). Affective interactions using virtual reality: the link between presence and emotions. *Cyberpsychol Behav*, *10*(1), 45-56. doi:10.1089/cpb.2006.9993
- Rizzo, K. (2005). A SWOT analysis of the field of virtual reality rehabilitation and therapy. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, *14*(2), 119-146.
- Romme, & Escher. (1989). Hearing voices. *Schizophrenia bulletin*, *15*(2), 209.
- Romme, & Escher. (2000). *Making Sense of Voices: A guide for mental health professionals working with voice-hearers*: Mind.
- Rossen, B., Johnsen, K., Deladisma, A., Lind, S., & Lok, B. (2008). *Virtual humans elicit skin-tone bias consistent with real-world skin-tone biases*. Paper presented at the Intelligent virtual agents.
- Rothbaum, B. O., Hodges, L. F., Kooper, R., Opdyke, D., Williford, J. S., & North, M. (1995). Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *Am J Psychiatry*, *152*(4), 626-628. doi:10.1176/ajp.152.4.626
- Rus-Calafell, M., Garety, P., Sason, E., Craig, T. J. K., & Valmaggia, L. R. (2017). Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: a systematic review of its utility, acceptability and effectiveness. *Psychol Med*, 1-30. doi:10.1017/S0033291717001945
- Rus-Calafell, M., Gutierrez-Maldonado, J., Botella, C., & Banos, R. M. (2013). Virtual reality exposure and imaginal exposure in the treatment of fear of flying: a pilot study. *Behav Modif*, *37*(4), 568-590. doi:10.1177/0145445513482969
- Rus-Calafell, M., Gutierrez-Maldonado, J., & Ribas-Sabate, J. (2012). Improving social behaviour in schizophrenia patients using an integrated virtual reality programme: a case study. *Stud Health Technol Inform*, *181*, 283-286.
- Rus-Calafell, M., Gutierrez-Maldonado, J., & Ribas-Sabate, J. (2014). A virtual reality-integrated program for improving social skills in patients with schizophrenia: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *45*(1), 81-89. doi:10.1016/j.jbtep.2013.09.002
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of general psychiatry*, *64*(10), 1123-1131.

- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2008). Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 17(1), 55-61. doi:10.1002/mpr.240
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2(5), e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- Saha, S., Chant, D. C., Welham, J. L., & McGrath, J. J. (2006). The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand*, 114(1), 36-39. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00742.x
- Sanchez-Vives, M. V., & Slater, M. (2005). From presence to consciousness through virtual reality. *Nat Rev Neurosci*, 6(4), 332-339. doi:10.1038/nrn1651
- Sarin, F., Wallin, L., & Widerlöv, B. (2011). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nordic journal of psychiatry*, 65(3), 162-174.
- Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J. E., & Day, R. (1986). Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med*, 16(4), 909-928.
- Sedman, G. (1966). A comparative study of pseudohallucinations, imagery and true hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*, 112(482), 9-17.
- Sendt, K. V., Tracy, D. K., & Bhattacharyya, S. (2015). A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*, 225(1-2), 14-30. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.002
- Shergill, S. S., White, T. P., Joyce, D. W., Bays, P. M., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (2013). Modulation of somatosensory processing by action. *Neuroimage*, 70, 356-362.
- Sheridan, T. B. (1992). Musings on telepresence and virtual presence. *Presence: Teleoperators & Virtual Environments*, 1(1), 120-126.
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., & Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 209(5), 385-392. doi:10.1192/bjp.bp.115.177261
- Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*, 706 743 717 718 167. doi:10.1177/0706743717718167

- Slater, M., Linakis, V., Usoh, M., Kooper, R., & Street, G. (1996). *Immersion, presence, and performance in virtual environments: An experiment with tri-dimensional chess*. Paper presented at the ACM virtual reality software and technology (VRST).
- Smit, F., Bolier, L., & Cuijpers, P. (2004). Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction, 99*(4), 425-430. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00683.x
- Smith, Fowler, D. G., Freeman, D., Bebbington, P., Bashforth, H., Garety, P.,... Kuipers, E. (2006). Emotion and psychosis: links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and delusions and hallucinations. *Schizophr Res, 86*(1-3), 181-188. doi:10.1016/j.schres.2006.06.018
- Smith, M., Thirthalli, J., Abdallah, A. B., Murray, R., & Cottler, L. (2009). Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Comprehensive Psychiatry, 50*(3), 245-250.
- Sommer, I. E., Daalman, K., Rietkerk, T., Diederens, K. M., Bakker, S., Wijkstra, J., & Boks, M. P. (2008). Healthy individuals with auditory verbal hallucinations; who are they? Psychiatric assessments of a selected sample of 103 subjects. *Schizophrenia bulletin, 36*(3), 633-641.
- Sorrell, E., Hayward, M., & Meddings, S. (2010). Interpersonal processes and hearing voices: a study of the association between relating to voices and distress in clinical and non-clinical hearers. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 38*(02), 127-140.
- Stephane, M., Barton, S., & Boutros, N. (2001). Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophrenia research, 50*(1), 61-78.
- Stinson, K., Valmaggia, L., Antley, A., Slater, M., & Freeman, D. (2010). Cognitive triggers of auditory hallucinations: An experimental investigation. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 41*(3), 179-184.
- Tabar, P. (2007). Mindstorm: simulating psychosis. A new virtual reality experience depicts hallucinations in 3-D. *Behav Healthc, 27*(10), 31-32.
- Tai, S., & Turkington, D. (2009). The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: current practice and recent developments. *Schizophrenia Bulletin, 35*(5), 865-873.
- Taylor, D., Paton, C., & Kapur, S. (2015). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*.
- Taylor, D., & Smith, L. (2009). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 119*(6), 419-425.
- Taylor, D., Smith, L., Gee, S., & Nielsen, J. (2012). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 125*(1), 15-24.

- Thomas, N., Hayward, M., Peters, E., van der Gaag, M., Bentall, R. P., Jenner, J.,... Varese, F. (2014). Psychological therapies for auditory hallucinations (voices): current status and key directions for future research. *Schizophrenia bulletin*, 40(Suppl 4), S202-S212.
- Thomas, N., McLeod, H. J., & Brewin, C. R. (2009). Interpersonal complementarity in responses to auditory hallucinations in psychosis. *British Journal of Clinical Psychology*, 48(4), 411-424.
- Tracy, D. K., & Shergill, S. S. (2013). Mechanisms Underlying Auditory Hallucinations—Understanding Perception without Stimulus. *Brain Sciences*, 3(2), 642-669. doi:10.3390/brainsci3020642
- Trémeau, F. (2006). A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(1), 59.
- Trower, P., & Gilbert, P. (1989). New theoretical conceptions of social anxiety and social phobia. *Clin Psychol Rev*, 9(1), 19-35.
- Tsang, M. M., & Man, D. W. (2013). A virtual reality-based vocational training system (VRVTS) for people with schizophrenia in vocational rehabilitation. *Schizophr Res*, 144(1-3), 51-62. doi:10.1016/j.schres.2012.12.024
- Turner, D. T., van der Gaag, M., Karyotaki, E., & Cuijpers, P. (2014). Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *American Journal of Psychiatry*.
- Valmaggia, L. R., Day, F., Garety, P., Freeman, D., Antley, A., Slater, M., . . . McGuire, P. (2015). Social defeat predicts paranoid appraisals in people at high risk for psychosis. *Schizophr Res*, 168(1-2), 16-22. doi:10.1016/j.schres.2015.07.050
- Valmaggia, L. R., Day, F., & Rus-Calafell, M. (2016). Using virtual reality to investigate psychological processes and mechanisms associated with the onset and maintenance of psychosis: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 51(7), 921-936. doi:10.1007/s00127-016-1245-0
- Valmaggia, L. R., Day, F. L., Kroll, J., Laing, J., Byrne, M., Fusar-Poli, P., & McGuire, P. (2015). Bullying victimisation and paranoid ideation in people at ultra high risk for psychosis. *Schizophr Res*, 168(1-2), 68-73. doi:10.1016/j.schres.2015.08.029
- Valmaggia, L. R., Latif, L., Kempton, M. J., & Rus-Calafell, M. (2016). Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: An systematic review of recent evidence. *Psychiatry Res*, 236, 189-195. doi:10.1016/j.psychres.2016.01.015
- van der Gaag, M., Valmaggia, L. R., & Smit, F. (2014). The effects of individually tailored formulation-based cognitive behavioural therapy in auditory hallucinations and delusions: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 156(1), 30-37. doi:10.1016/j.schres.2014.03.016

- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W.,... Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*, *38*(4), 661-671. doi:10.1093/schbul/sbs050
- Vaughan, S., & Fowler, D. (2004). The distress experienced by voice hearers is associated with the perceived relationship between the voice hearer and the voice. *British Journal of Clinical Psychology*, *43*(2), 143-153.
- Veling, W., Brinkman, W. P., Dorrestijn, E., & van der Gaag, M. (2014). Virtual reality experiments linking social environment and psychosis: a pilot study. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, *17*(3), 191-195. doi:10.1089/cyber.2012.0497
- Veling, W., Pot-Kolder, R., Counotte, J., van Os, J., & van der Gaag, M. (2016). Environmental Social Stress, Paranoia and Psychosis Liability: A Virtual Reality Study. *Schizophr Bull*, *42*(6), 1363-1371. doi:10.1093/schbul/sbw031
- Velthorst, E., Koeter, M., van der Gaag, M., Nieman, D., Fett, A.-K., Smit, F.,... de Haan, L. (2015). Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*, *45*(03), 453-465.
- Vohringer, P. A., Barroilhet, S. A., Amerio, A., Reale, M. L., Alvear, K., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2013). Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry*, *4*, 87. doi:10.3389/fpsyt.2013.00087
- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I.,... Dicker, D. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, *386*(9995), 743-800.
- Warnez, S., & Alessi-Severini, S. (2014). Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry*, *14*, 102. doi:10.1186/1471-244X-14-102
- Waters, F., Aleman, A., Fernyhough, C., & Allen, P. (2012). Report on the inaugural meeting of the International Consortium on Hallucination Research: a clinical and research update and 16 consensus-set goals for future research. *Schizophrenia bulletin*, *38*(2), 258-262.
- Waters, F., Woodward, T., Allen, P., Aleman, A., & Sommer, I. (2010). Self-recognition deficits in schizophrenia patients with auditory hallucinations: a meta-analysis of the literature. *Schizophrenia bulletin*, *38*(4), 741-750.
- Westermeyer, J. (2006). Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *Am J Addict*, *15*(5), 345-355. doi:10.1080/10550490600860114

- Wiederhold, B., & Riva, G. (2013). Cognitive rehabilitation of schizophrenia through NeuroVR training. *Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2013*, 158.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., Humber, K., Dickerson, F., Fenton, W. S., & Buchanan, R. W. (2004). Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Schizophrenia research*, 70(2), 175-186.
- Witmer, B. G., & Singer, M. J. (1998). Measuring presence in virtual environments : A presence questionnaire. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 7(3), 225-240.
- Woods, A., Jones, N., Alderson-Day, B., Callard, F., & Fernyhough, C. (2015). Experiences of hearing voices: analysis of a novel phenomenological survey. *Lancet Psychiatry*, 2(4), 323-331. doi:10.1016/S2215-0366(15)00006-1
- Woodward, T. S., Jung, K., Hwang, H., Yin, J., Taylor, L., Menon, M.,... Lecomte, T. (2014). Symptom dimensions of the psychotic symptom rating scales in psychosis: a multisite study. *Schizophrenia bulletin*, 40(Suppl 4), S265-S274.
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines* (Vol. 1): World Health Organization.
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., & Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia bulletin*, 34(3), 523-537.
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., & Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull*, 34(3), 523-537. doi:10.1093/schbul/sbm114
- Yellowlees, P. M., & Cook, J. N. (2006). Education about hallucinations using an internet virtual reality system: a qualitative survey. *Acad Psychiatry*, 30(6), 534-539. doi:10.1176/appi.ap.30.6.534
- Zimmermann, G., Favrod, J., Trieu, V., & Pomini, V. (2005). The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 77(1), 1-9.

Annexe 1

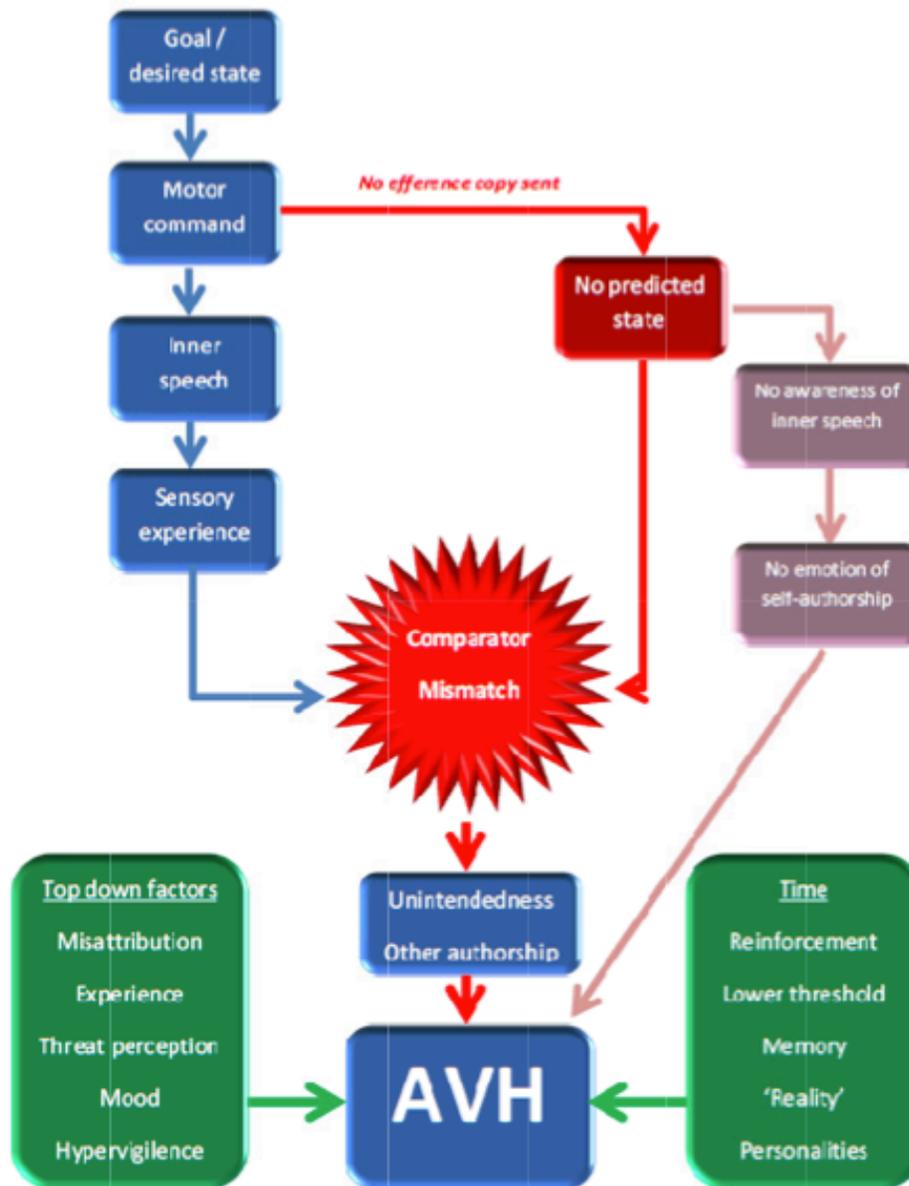


Figure 1. Modèle de mauvaise attribution du discours intérieur (Tracy & Shergill, 2013)

Annexe 2

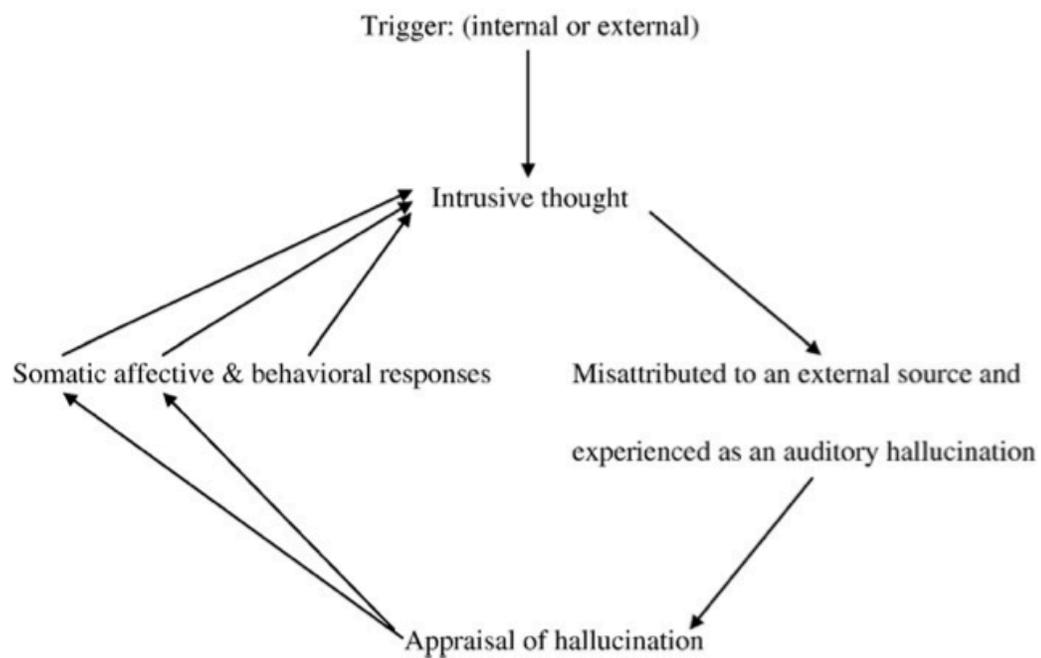


Figure 2. Modèle cognitif des voix (Anthony Morrison et al., 1995)

Annexe 3

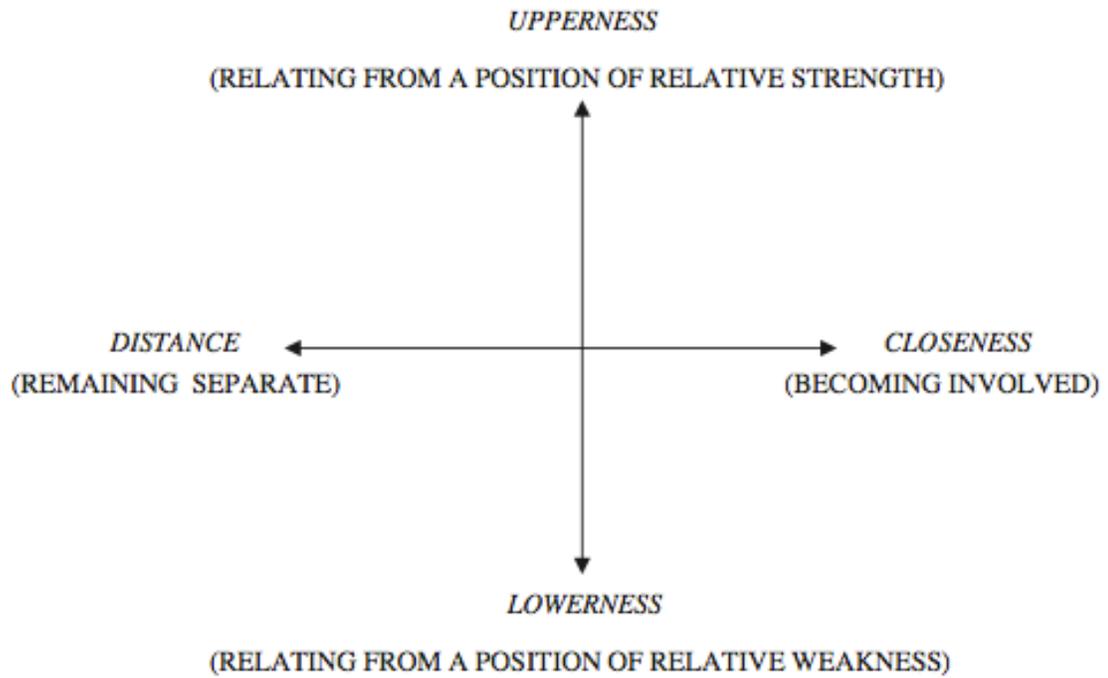


Figure 3. Le modèle interpersonnel des voix (Hayward, Berry, McCarthy-Jones, Strauss, & Thomas, 2014 738)

Annexe 4

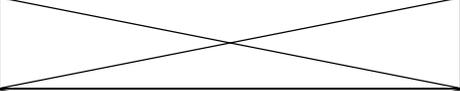
	Groupe Thérapie Avatar (AT) n=8	Groupe Traitement habituel (TAU) n=7
Étape 1	Évaluation clinique initiale (120 minutes)	
Étape 2	Création d'avatar (45 minutes)	Traitement habituel (6 semaines consécutives)
Étape 3	Thérapies Avatar (30 minutes de thérapie + 15 minutes d'entretien avant et après ; 6 semaines consécutives)	Évaluation clinique après TAU (120 minutes)
Étape 4	Évaluation clinique après AT (120 minutes)	Création d'avatar (45 minutes)
Étape 5	Suivi à 3 mois Évaluation clinique (120 minutes)	Thérapies Avatar (30 minutes de thérapie + 15 minutes d'entretien avant et après ; 6 semaines consécutives)
Étape 6		Évaluation clinique après AT (120 minutes)
Étape 7		Suivi à 3 mois Évaluation clinique (120 minutes)

Tableau 1. Design expérimental et étapes de l'essai clinique pilote

Annexe 5

	Intervention	Objectifs de la séance	Cibles thérapeutiques
Séance 1 : Confrontation	Avatar : - répète les propos rapportés par le patient (verbatim des voix) - menaçant, avec une attitude fermée Thérapeute : - encourage le patient à répondre et utiliser ses stratégies habituelles	Reproduire aussi fidèlement que possible l'expérience hallucinatoire du patient	
Séance 2 : Ouverture	Avatar : - toujours menaçant, mais réceptif aux réponses du patient Thérapeute : - encourage le patient à répondre avec affirmation et propose de nouvelles stratégies - incite le patient à exprimer ses émotions, opinions et revendications	Initier le dialogue	Régulation émotionnelle Acceptation des voix Stratégies d'adaptation
Séance 3 : Réconciliation	Avatar : - moins menaçant, devient coopératif - questionne le patient sur ses croyances les concernant - aide le patient à comprendre l'origine de ses voix Thérapeute : - intervient de moins en moins dans la discussion	Développer le dialogue	Croyances sur les voix Croyances négatives sur soi Estime de soi
Séance 4 : Revalorisation	Avatar : - interroge le patient au sujet de ses qualités et se montre admiratif devant celles-ci Thérapeute : - incite le patient à démontrer ses qualités avec des exemples concrets	Rehausser l'estime de soi du patient	Affirmation de soi <i>Empowerment</i>
Séance 5 : Renforcement	Avatar : - se montre inquiet devant l'attitude affirmative du patient Thérapeute : - soutiens le patient s'il éprouve des difficultés	Laisser le patient expérimenter le contrôle dans la relation	Schémas interpersonnels
Séance 6 : Consolidation	Avatar : - dernières provocations Thérapeute : - bilan, prévention de la rechute	Conforter le patient dans sa nouvelle relation avec l'avatar	

Tableau 2. Résumé du plan de traitement