

Université de Montréal

Efficacité et processus thérapeutiques de la Thérapie basée sur la réalité virtuelle pour le
traitement de la schizophrénie réfractaire aux traitements

Par

Laura Dellazizzo

Département de psychiatrie et d'addictologie, Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de doctorat
en Sciences biomédicales, option Sciences psychiatriques

Avril 2022

© Laura Dellazizzo, 2022

Université de Montréal

Département de psychiatrie et d'addictologie, Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée

Efficacité et processus thérapeutiques de la Thérapie basée sur la réalité virtuelle pour le traitement de la schizophrénie réfractaire aux traitements

Présenté par

Laura Dellazizzo

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Marc Lavoie

Président-rapporteur

Alexandre Dumais

Directeur de recherche

Stéphane Potvin

Codirecteur

Frederick Aardema

Membre du jury

Stéphane Bouchard

Examineur externe

Résumé

La schizophrénie est considérée comme l'un des troubles psychiatriques les plus invalidants. L'une des principales raisons de ce fardeau élevé est qu'une grande partie des patients atteints de schizophrénie ne répondent pas adéquatement aux traitements pharmacologiques de première ligne et continueront de souffrir d'hallucinations auditives. La présence de celles-ci peut avoir un effet dévastateur sur le bien-être émotionnel des patients ainsi que sur leur qualité de vie. Les alternatives non-pharmacologiques (ex., Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)) demeurent aussi limitées. Ainsi, pour plusieurs patients, les traitements actuellement recommandés ne sont pas suffisants. À cet égard, le traitement de la schizophrénie peut être perfectionné si, en plus du traitement des symptômes, l'accent thérapeutique est mis sur d'autres sphères importantes pour les patients (ex., améliorer l'estime de soi, réguler les émotions). Les efforts visant à accroître l'efficacité et les bénéfices des psychothérapies fondées sur des preuves ont mené à l'émergence d'interventions basées sur la réalité virtuelle (RV). Avec ces progrès technologiques, *AVATAR Therapy* et l'adaptation faite par notre équipe, la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle (TRV) (ou communément nommé la Thérapie Avatar (TA)), permettent aux patients d'entrer en dialogue en temps réel avec un avatar, animé entièrement par le thérapeute, qui représente leur voix la plus persécutrice. Cette approche, à la fois relationnelle et expérientielle, offre une occasion unique d'aider les patients à prendre le contrôle de leur voix.

Cette thèse a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de cette psychothérapie basée sur la RV ainsi que les thèmes abordés durant et après la thérapie. Pour arriver à cette fin, divers objectifs ont été mis à l'avant : (i) résumer l'état des preuves sur l'efficacité des interventions basées sur la RV pour les troubles psychiatriques, (ii) évaluer l'efficacité de la TA/TRV par rapport à la TCC, (iii) illustrer l'efficacité de la thérapie à travers la perspective de patients ayant montré des effets bénéfiques, et (iv) explorer les thèmes émergents ainsi que les processus thérapeutiques de la TA/TRV.

Dans la première section, deux recensions des écrits dans diverses bases de données ont été effectuées pour examiner l'efficacité des psychothérapies basées sur la RV. Notre méta-revue (c'est-à-dire revue de méta-analyse) incluant 11 méta-analyses et 41 tailles d'effet a montré des résultats positifs de la RV dans le traitement des troubles psychiatriques, principalement des

troubles anxieux. Les interventions basées sur la RV sont meilleures que le traitement usuel et montrent généralement des effets similaires par rapport aux approches fondées sur des preuves. Les résultats préliminaires suggèrent également que les effets de la RV se maintiennent dans le temps. Par contre, de nombreux symptômes et troubles psychiatriques qui peuvent être traités par des interventions utilisant RV n'ont pu être examinés par une analyse méta-analytique, en particulier les symptômes psychotiques (ex., hallucinations auditives) et les comportements liés à l'agressivité (ex., régulation émotionnelle). Ainsi, notre seconde revue a montré qu'il existe un nombre limité de paradigmes basés sur la RV pour traiter les individus atteints de troubles psychotiques et autres troubles mentaux à risque de comportements agressifs. Les études préliminaires dans des populations autres que la schizophrénie ont montré des réductions de la colère et de l'impulsivité, des améliorations des capacités de résolution des conflits ainsi que des niveaux d'empathie et des diminutions de l'agressivité. En ce qui a trait aux interventions basées sur la RV pour la schizophrénie, des réductions par rapport aux délires et aux hallucinations auditives ont été trouvées.

Dans la seconde section, deux essais cliniques ont été menés pour évaluer l'efficacité de la TA/TRV seule en comparaison avec la TCC et en combinaison avec la TCC (TCC+TA/TRV). Notre essai randomisé comparant la TA/TRV à la TCC a compris 37 participants de plus de 18 ans entendant des voix persécutives et souffrant de schizophrénie résistante aux traitements dans chacun des groupes. Les résultats principaux ont montré que les deux interventions ont produit des améliorations significatives sur la sévérité des symptômes hallucinatoires avec des effets plus prononcés pour la TA/TRV. De plus, les résultats suggèrent une supériorité de la TA/TRV par rapport à la TCC sur les symptômes affectifs. La TA/TRV a également montré des effets positifs sur la qualité de vie. Les effets ont été maintenus à long terme, soit jusqu'à un an de suivi. Notre preuve de concept sur 10 patients ayant suivi la TCC de notre essai clinique comparatif qui souhaitaient continuer à obtenir des améliorations avec la TA/TRV a montré que les effets de la TCC+TA/TRV sur les symptômes dépressifs et les symptômes de la schizophrénie étaient plus larges que ceux trouvés pour l'une ou l'autre des interventions uniques.

La troisième section a pour but de détailler les cas de 2 patients ayant suivi la TA/TRV. D'abord, nous avons décrit un partenariat entre un utilisateur de services en santé mentale et des chercheurs cliniciens en mettant en vedette M. X, le premier patient à suivre la thérapie. Nous avons ainsi

montré l'apport de monsieur X quant à ses suggestions d'amélioration de la thérapie et ensuite en tant que notre pair aidant pour les futurs patients, dans son cheminement vers le rétablissement. Ensuite, nous avons rapporté le cas d'un patient atteint d'une schizophrénie ultra-résistante, soit M. Smith, qui n'a pas répondu à plusieurs traitements antipsychotiques, à la stimulation magnétique transcrânienne répétitive et à la thérapie par électrochocs avant de participer à notre essai. De plus, le patient a terminé notre TCC avant de se voir proposer notre TA/TRV. Cette dernière intervention a montré les effets les plus positifs. Or, ces deux cas ont montré que la thérapie a aidé non seulement à diminuer leurs symptômes, mais aussi à améliorer leur qualité de vie.

La quatrième section a pour objectif d'explorer les thèmes émergents de la TA/TRV suite à des analyses de contenu. Ainsi, suite à une analyse qualitative découlant du discours spontané de 10 patients ayant bien répondu à la TA/TRV, quatre thèmes généraux ont émergé : impact de la thérapie sur les voix, relations interpersonnelles, bien-être psychologique et mode de vie. Cette analyse de contenu a permis d'identifier plusieurs sphères de vie qui sont davantage améliorées chez les patients ayant une schizophrénie résistante aux traitements à l'aide de la TA/TRV. Deux autres analyses qualitatives ont été conduites pour approfondir nos connaissances sur les processus thérapeutiques de la TA/TRV. Celles-ci ont permis de montrer que les patients répondent au propos de l'avatar en utilisant des mécanismes d'adaptation ou en exprimant des émotions, des croyances, des perceptions de soi ou des aspirations. Le discours de l'avatar a pu être catégorisé en techniques de confrontation (ex., provocation) et en techniques positives (ex., renforcement). Grâce à l'identification de changements mutuels dans l'interaction entre le patient et son avatar, un changement a été observé au fil des séances de la confrontation vers un dialogue constructif. L'affirmation de soi, les réponses émotionnelles et les stratégies de prévention semblaient être au cœur du processus thérapeutique, et celles-ci se produisent généralement en réponse à des techniques positives.

Cette thèse contribue à la validation d'une nouvelle approche thérapeutique répondant à un besoin clinique fondamental. Ainsi, la TA/TRV met en lumière l'avenir des approches adaptées aux patients qui peuvent présenter des avantages par rapport aux traitements conventionnels. Ces types d'interventions holistiques utilisant la RV pourraient aussi présenter des avenues prometteuses dans plusieurs autres troubles psychiatriques.

Mots-clés : Réalité virtuelle, Psychothérapie, Hallucination auditives, Schizophrénie, Thérapie Avatar, Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle, Thérapie cognitivo-comportementale, Essai clinique, Analyse de contenu

Abstract

Schizophrenia is considered one of the most debilitating psychiatric disorders. One of the main reasons for this high burden is that a large proportion of patients with schizophrenia do not respond adequately to first-line pharmacological treatments and will continue to suffer from auditory hallucinations. The presence of these symptoms can have a devastating effect on the emotional well-being of patients as well as their quality of life. Non-pharmacological alternatives (e.g., Cognitive Behavioral Therapy (CBT)) also remain limited. Thus, for many patients, the treatments currently recommended are not sufficient. In this regard, the treatment of schizophrenia may be improved if, in addition to the treatment of symptoms, therapeutic emphasis is placed on other areas of importance to patients (e.g., improving self-esteem, emotion regulation). Efforts to increase the effectiveness and benefits of evidence-based psychotherapies have led to the emergence of virtual reality (VR)-based interventions. With these technological advances, *AVATAR Therapy* and its related innovative form from our team, Virtual Reality Assisted Therapy (VRT) (or commonly Avatar Therapy (AT)), allow patients to enter a real-time dialogue with an avatar, animated entirely by the therapist, who represents their most persecutory voice. This approach, both relational and experiential, offers a unique opportunity to help patients take control of their voice.

The main objective of this thesis is to evaluate the effectiveness of this psychotherapy based on VR as well as the themes addressed during and after the therapy. To achieve this end, various objectives have been put forward: (i) summarize the state of the evidence on the effectiveness of VR-based interventions for psychiatric disorders, (ii) assess the effectiveness of AT/VRT versus CBT, (iii) obtain the perspective of patients who have undergone AT/TRV, (iv) explore the therapeutic processes of AT/VRT.

In the first section, two literature reviews in various databases were performed to examine the effectiveness of VR-based psychotherapies. Our meta-review including 11 meta-analyzes and 41 effect sizes showed positive results of VR in the treatment of psychiatric disorders, mainly anxiety disorders. VR-based interventions appear better than inactive controls and generally show similar effects compared to evidence-based approaches. Preliminary results also suggest that the effects of VR are sustained over time. On the other hand, many psychiatric symptoms and disorders that can

be treated with interventions using VR have not been examined by a meta-analytical analysis, including psychotic symptoms (e.g., auditory hallucinations) and related behaviors. aggression (e.g., emotional regulation). Thus, our second review showed that there are a limited number of VR-based paradigms for treating individuals with psychotic disorders and other mental disorders at risk for aggressive behavior. Preliminary studies in populations other than schizophrenia have shown reductions in anger and impulsivity, improvements in conflict resolution skills as well as levels of empathy and decreases in aggression. Particularly related to VR interventions for schizophrenia, reductions in delusions and auditory hallucinations were found.

In the second section, two clinical trials were conducted to evaluate the efficacy of AT/VRT alone in comparison with CBT and in combination with CBT (CBT+TA/VRT). Our randomized trial comparing AT/VRT to CBT included 37 participants over 18 years of age hearing persecutory voices and suffering from treatment-resistant schizophrenia in each group. The main results showed that the two interventions produced significant improvements in the severity of hallucinatory symptoms with more pronounced effects for AT/VRT. In addition, the results suggest that AT/VRT is superior to CBT on affective symptoms. AT/VRT has also shown positive effects on quality of life. The effects were maintained for up to one year of follow-up. Our proof of concept on 10 patients having followed CBT from our comparative clinical trial who wanted to continue to achieve improvements with AT/VRT showed that the effects of CBT+AT/VRT on depressive symptoms and symptoms of schizophrenia were broader than those found for either intervention alone.

The third section details the cases of 2 patients who had followed AT/VRT. First, we described a partnership between a mental health service user and clinical researchers by featuring Mr. X, the first to follow therapy for his suggestions and our peer helper for future patients, on his journey to the recovery. Next, we reported the case of a patient with ultra-resistant schizophrenia, Mr. Smith, who failed to respond to multiple antipsychotic treatments, repetitive transcranial magnetic stimulation, and electroconvulsive therapy before participating in our trial. In addition, this patient completed our CBT before being offered AT/VRT. The latter intervention showed the most positive effects. These two cases showed that AT/VRT not only helped to decrease their symptoms, but also to improve their quality of life.

The fourth section aimed to explore emerging themes of AT/VRT following content analyses. Thus, following a qualitative analysis resulting from the spontaneous speech of 10 patients who responded well to AT/VRT, four general themes emerged: impact of therapy on voices, interpersonal relationships, psychological well-being and lifestyle. This content analysis identified several areas of life that are further improved in patients with treatment resistant schizophrenia after having followed AT/VRT. Two other qualitative analyses were carried out to deepen our knowledge of the therapeutic processes of AT/VRT. These have shown that patients respond to the avatar's words by using a coping mechanism or by expressing emotions, beliefs, self-perceptions or aspirations. The avatar's discourse could be categorized into confrontational techniques (e.g., provocation) and positive techniques (e.g., reinforcement). With the identification of mutual changes in the interaction between the patient and their avatar, a shift was observed over therapy sessions from confrontation towards a constructive dialogue. Assertiveness, emotional responses, and prevention strategies seemed to be central to the therapeutic process, and these usually occurred in response to positive techniques.

This thesis contributes to the validation of a new therapeutic approach responding to a fundamental clinical need. Thus, AT/VRT shines a light on the future of patient-oriented approaches that may have advantages over conventional treatments. These types of holistic interventions using VR may have notable applications in several other psychiatric disorders.

Keywords : Virtual Reality, Psychotherapy, Auditory Hallucinations, Schizophrenia, Avatar Therapy, Virtual Reality Assisted Therapy, Cognitive Behavioral Therapy, Clinical trial, Content analysis

Table des matières

Résumé	5
Abstract	9
Table des matières	13
Liste des tableaux	23
Liste des figures	25
Liste des sigles et abréviations	27
Remerciements	30
Chapitre 1 – INTRODUCTION	35
Définition de la schizophrénie.....	36
Histoire de la schizophrénie	36
Symptômes de la schizophrénie	39
Pronostic : Incapacités & comorbidités psychiatriques.....	41
Évolution de la schizophrénie	43
Traitements disponibles pour la schizophrénie	45
Traitements médicaux	45
Traitements psychothérapeutiques	53
Thérapies basées sur la réalité virtuelle.....	65
Chapitre 2 – OBJECTIFS.....	75

Objectifs généraux.....	76
Objectifs spécifiques par article	79
i. Preuves sur la réalité virtuelle quant à ses bénéfices thérapeutiques en psychiatrie.....	79
ii. Essais cliniques sur l’efficacité de la TA/TRV	82
iii. Études de cas de patients ayant suivi la TA/TRV	86
iv. Études qualitatives des thèmes abordés durant et après la TA/TRV	88
Chapitre 3 – RÉSULTATS	92
Article 1. Evidence on Virtual Reality–Based Therapies for Psychiatric Disorders: A Meta-Review of Meta-Analyses	93
Abstract	94
Keywords	95
Introduction.....	95
Methods.....	97
Results	98
Discussion	107
Conclusions	110
Acknowledgments.....	111
Authors’ Contributions.....	111
Conflicts of Interest.....	111
Abbreviations	111

Multimedia Appendix	112
References	112
Figures and Tables	119
Article 2. Comprehensive review on virtual reality for the treatment of violence: Implications for youth with schizophrenia.....	120
Abstract	121
Keywords	121
Introduction	121
Methods.....	124
Results	125
Discussion	132
Data availability	134
Acknowledgments.....	134
Author’s contributions.....	134
Competing Interests.....	134
References	134
Figures and Tables	142
Article 3. One-year randomized trial comparing Virtual Reality-assisted Therapy to cognitive- behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia.....	150
Abstract	151

Keywords	151
Introduction	151
Methods	154
Results	159
Discussion	161
Data availability	165
Authors' contributions.....	165
Acknowledgements	165
Competing interests.....	165
References	166
Figures and Tables	176
 Article 4. Evaluating the benefits of Virtual Reality-assisted Therapy following cognitive-behavioral therapy for auditory hallucinations in patients with treatment-resistant schizophrenia: A proof of concept.....	
A proof of concept.....	182
Abstract	183
Keywords	183
Introduction	183
Methods.....	186
Results	189
Discussion	192

Conclusion.....	194
Conflicts of Interest statement.....	195
Funding sources.....	195
Acknowledgments.....	195
Authors' contributions.....	196
References	196
Figures and Tables	203
 Article 5. Avatar Therapy for Persistent Auditory Verbal Hallucinations: A Case Report of a Peer Research Assistant on his Path towards Recovery.....	
	205
Abstract	206
Keywords	206
Introduction.....	206
Case illustration: Mr. X.....	208
Discussion	213
Ethics Statement.....	214
Authors' Contributions.....	214
Conflict of Interest Statement	215
Acknowledgement.....	215
Funding.....	215
References	215

Article 6. Avatar Therapy for persistent auditory verbal hallucinations in an ultra-resistant schizophrenia patient: A case report	217
Abstract	218
Keywords	218
Introduction	218
Case illustration.....	220
Discussion	225
Conclusion.....	226
Ethics Statement.....	226
Authors' Contributions.....	226
Conflict of Interest Statement	226
Acknowledgement.....	226
Funding.....	227
References	227
Figures and Tables	230
Article 7. L'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints d'une schizophrénie réfractaire ayant suivi la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle : une analyse de contenu .	233
Résumé	234
Mots clés	234
Abstract	235

Keywords	235
Introduction	235
Méthodologie	237
Résultats	239
Discussion	242
Conclusion.....	244
Contributions des auteurs	244
Les conflits d'intérêts	245
Financement & Remerciements	245
Références	245
Figures and Tables	251
Article 8. Exploration of the dialogue components in Avatar Therapy for schizophrenia patients with refractory auditory hallucinations: A content analysis.....	253
Abstract	254
Key Practitioner Message.....	254
Keywords	255
Introduction	255
Method	257
Results.....	259
Discussion	263

Conclusion.....	265
Authors' Contributions.....	265
Role of the funding source	265
Conflict of interest.....	266
Acknowledgements	266
References	266
Figures and Tables	270
Article 9. The therapeutic processes of avatar therapy: A content analysis of the dialogue between treatment-resistant patients with schizophrenia and their avatar	271
Abstract	272
Key Practitioner Message.....	272
Introduction.....	273
Method	275
Results	278
Discussion	285
Conclusion.....	288
Acknowledgements	289
Authors' contributions.....	289
Conflict of interest.....	289
Clinical trial registration.....	289

Funding information.....	289
References	290
Figures and Tables	296
Chapitre 4 – DISCUSSION.....	307
Synthèse des principaux résultats.....	308
i. Quelles sont les preuves que la RV a des effets thérapeutiques en psychiatrie?	308
ii. Quelle est l’efficacité de la TA/TRV?	316
iii. Quelles sont les bienfaits de la TA/TRV chez 2 patients ayant des profils distincts?	324
iv. Thèmes émergents et processus thérapeutique liés à la TA/TRV	326
Chapitre 5 – CONCLUSION	335
Références bibliographiques	341

Liste des tableaux

Table 1. Details of studies assessing anger.....	144
Table 2. Details of studies assessing impulsiveness.....	145
Table 3. Details of studies assessing conflict resolution and social skills.....	146
Table 4. Details of studies assessing empathy.....	147
Table 5. Details of studies assessing aggression.....	148
Table 6. Virtual reality therapies for psychotic symptoms in schizophrenia.....	149
Table 1. Baseline sociodemographic and clinical characteristics.....	177
Table 2. Outcomes at baseline, post-treatment and three-month follow-up for short-term efficacy comparison.....	178
Table 3. Outcomes at three-month, six-month and 12-month follow-up for long-term maintenance comparison.....	180
Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.....	203
Table 2. Primary and secondary outcomes throughout time points for CBT+VRT.....	204
Table 1. Pharmacological trials.....	230
Table 2. Electroconvulsive therapy (ECT) and repetitive Transcranial magnetic stimulation (rTMS) sessions.....	231
Table 3. Changes in psychiatric symptoms following Cognitive-Behavioral Therapy for psychosis (CBTp) and Avatar Therapy (AT).....	232
Tableau 1. Description des séances de la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle.....	251
Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.....	270
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics.....	296
Table 2. Frequency matrix of the patients' response to the avatar.....	300

Table 3. Coding agreement for the avatar's and patients' themes and subthemes.....306

Liste des figures

Figure 1. Flow-chart depicting the search strategy employed to find the meta-analyses to include in this review.....	119
Figure 1. Flow-chart depicting the search strategy employed to find the studies included in the review.....	142
Figure 2. Summary of interventions assessing a violence-related component.....	143
Figure 1. Trial profile of patients who received Virtual Reality (VR)-assisted Therapy or Cognitive behavioral therapy.....	176
Figure 1. Sommaires des thèmes identifiés à la suite de l'analyse qualitative des entretiens avec les patients ayant suivi la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle.....	252
Figure 1. Theme grid representing part of the Avatar Therapy therapeutic process, which is the dialogue between the patient and the avatar.....	297
Figure 2. Evolution of themes associated to the avatar's dialogue with patients through therapy sessions.....	298
Figure 3. Evolution of themes associated to the patients' dialogue with their avatar through therapy sessions.....	299

Liste des sigles et abréviations

APA : American Psychological Association

AT : Avatar Therapy

AVH: Auditory verbal hallucinations

CBT : Cognitive Behavioral Therapy

CBTp : Cognitive Behavioral Therapy for psychosis

CIM : Classification internationale des maladies

DBS : Stimulation cérébrale profonde

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECR : Essai contrôlé randomisé

ECT : Électroconvulsivothérapie

HAV : Hallucinations auditives verbales

PSYRATS-HA : Échelle des hallucinations auditives du *Psychotic Symptoms Rating Scale*

RCT : Randomized controlled trial

RV : Réalité virtuelle

SMTr : Stimulation Transcrânienne Répétitive

SRT : Schizophrénie résistante aux traitements

TA : Thérapie Avatar

TCC: Thérapie Cognitivo-Comportementale

TCCp : Thérapie Cognitivo-Comportementale pour la psychose

TRS : Treatment resistant schizophrenia

TRV: Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle

VRT : Virtual Reality assisted Therapy

VR : Virtual reality

Questa tesi di dottorato è dedicata a mia cara mamma, che mi ha insegnato a lavorare forte per le cose che aspiro a raggiungere. È grazie a tuo sostegno e incoraggiamento se oggi sono riuscito a raggiungere questo traguardo. Apprezzo tutto quello che hai fatto per me.

Remerciements

Je suis profondément reconnaissante à plusieurs personnes clés qui m'ont aidé chacune d'une façon ou une autre à accomplir cette étape que je n'aurais jamais pensé atteindre :

- À mon directeur et mon co-directeur de recherche qui m'ont donné la chance de poursuivre mon doctorat au sein de leur laboratoire et ont suscité en moi un immense intérêt pour la psychiatrie, notamment concernant les comportements violents et les options thérapeutiques pour les personnes atteintes de troubles mentaux graves. Vous aviez su m'orienter sur le bon chemin et vous m'avez permis de pousser mes limites. Dans ce laboratoire, j'ai eu l'opportunité de m'épanouir autant tant sur le plan personnel que professionnel.
 - Dr Alexandre Dumais : Ces études sont venues avec plusieurs obstacles, mais vous ne m'avez pas laissé tomber. Je voudrais vous remercier d'avoir vu un potentiel en moi même quand je ne l'ai pas fait. Vous m'avez donné un désir de viser la perfection et vous m'avez permis d'aller bien au-delà de ma zone de confort à de nombreuses reprises. Tout au long de mes études aux cycles supérieures, vous m'avez sans aucun doute aidé à devenir une version plus forte de moi-même. Particulièrement, sachant que j'aime apprendre et que je suis toujours ouverte à de nouvelles tâches, vous m'avez donné l'opportunité de travailler sur plusieurs projets innovants distincts et vous m'avez permis de collaborer avec les autres membres de l'équipe pour augmenter mes connaissances. Vous m'avez également fait confiance pour aider le laboratoire avec des demandes de subventions ainsi que des demandes d'éthique pour les différents projets, avec des activités de transfert de connaissances et avec l'encadrement d'étudiants. De plus, j'ai apprécié collaborer avec vous pour offrir divers cours magistraux et préparer différentes présentations de conférences. Avant tout, vous avez été pour moi un modèle de clinicien valorisant les approches axées sur les patients. Or, j'ai pu toucher différentes facettes de la recherche clinique et j'ai ainsi pu acquérir beaucoup de compétences que je n'aurais pas pu obtenir ailleurs.
 - Dr Stéphane Potvin : Je suis heureuse d'avoir eu l'opportunité d'avoir comme co-directeur un chercheur qui a fait de ses étudiants des priorités. Grâce à votre vaste

expertise, j'ai pu approfondir mes connaissances sur plusieurs sujets. En particulier, étant donné que vous êtes un expert dans la conduite de méta-analyses, vous avez éveillé en moi une inclination positive envers ce type de conception d'étude, même si j'étais réticente au début. De plus, je tiens à vous remercier pour tous vos commentaires constructifs sur mes travaux de recherche au fil des ans. Vous avez joué un rôle important dans la formation de mes compétences en écriture ainsi que dans mon désir de publier.

- Aux membres de l'équipe qui ont collaboré sur les projets inclus dans cette thèse et qui ont permis de les mener à terme.
 - À Kingsada Phraxayavong, qui a été une personne clé dans le laboratoire sans qui les projets n'auraient pas pu avancer aussi bien.
 - J'aimerais remercier deux de nos infirmières de recherche, soit Jasmine Boulette et Maryssa Fortin. Je suis également heureuse d'avoir eu l'opportunité de travailler avec Roula Daghfal, thérapeute pour la Thérapie cognitivo-comportementale. Vous m'avez tous soutenu à un moment à travers ces études et avez toujours trouvé un moyen de me faire rigoler.
 - Je tiens à remercier sincèrement le regretté Dr Kieron O'Connor, sans qui le bras de la Thérapie cognitivo-comportementale n'aurait pas été possible. Plus particulièrement, je vous exprime ma plus grande gratitude pour tous vos conseils et les connaissances que vous m'avez offertes, et que je continue de prendre à cœur à ce jour.
- Aux autres membres du laboratoire qui, bien qu'ils n'aient pas nécessairement contribué à l'avancement de mes projets de thèse en eux-mêmes, ont eu une présence importante à mes yeux au fil des années.
 - Je suis heureuse d'avoir eu la possibilité de collaborer avec Mélissa Beaudoin, Alexandre Hudon et Simon-Pierre Bernard Arevalo, tous des doctorants dans le laboratoire ayant des parcours enrichissants. J'ai apprécié travailler avec vous et vous m'aviez tous appris davantage.

- Je tiens également à remercier les stagiaires, les résidents en psychiatrie, les bénévoles et les étudiants à la maîtrise que j'ai eu l'occasion de superviser. Encore une fois, j'ai trouvé nos collaborations des plus enrichissantes. J'ai appris de vous tout en vous voyant développer vos compétences en recherche. Mes études aux cycles supérieures n'auraient pas été les mêmes si je ne vous avais pas toutes connues, notamment Sabrina Giguère, Bo Yi Dou, Nayla Léveillé, Clara Landry, et Émilie Marceau.
- De plus, j'ai apprécié discuter avec Stéphane Gagnon, psychologue dans l'équipe de recherche, qui m'a présenté différentes perspectives sur la prise en charge des patients.
- À tous les membres du centre de recherche avec qui j'ai pu collaborer dans mon parcours doctoral.
 - Premièrement, je reconnais Charles-Édouard Giguère pour son expertise statistique tout au long de mes études. Votre porte a toujours été ouverte avec votre aide précieuse et vous m'avez donné un désir d'apprendre davantage sur les statistiques.
 - Deuxièmement, je tiens à remercier Stéphane Guay qui m'a donné la chance d'aider avec la Banque Signature en tant qu'assistante de recherche. Bien que ce poste ait été mis à terme prématurément en raison de la COVID-19, j'ai apprécié chaque instant ayant pu apprendre d'autres perspectives de recherche. De plus, ce poste m'a permis de travailler avec Sandra Favret, qui m'a fait sourire à chaque fois et a toujours cru en moi.
- À mes collègues que j'ai considérés comme des amis. Bien que nos chemins se soient séparés avec le temps, je garderai toujours nos bons souvenirs. Je tiens à remercier tout particulièrement Andras Tikasz, Olivier Percie du Sert, et Jules Dugré pour toutes nos conversations approfondies. Vous étiez tous présents pour moi à un moment où j'en avais le plus besoin et vous m'avez surmonté des obstacles quand je ne pensais pas pouvoir le faire. À Nathalie Bitar et Mimosa Luigi, je vous remercie pour tout le soutien et les moments de rires, vous avez rendu mes journées plus lumineuses.

- Aux participants qui ont pris part dans projets de recherche inclus dans cette thèse. Sans vous, ces projets n'auraient pas été possibles. Je tiens à remercier tout particulièrement ceux que j'ai eu le privilège de côtoyer durant mes études et qui m'ont honoré de leur confiance. C'était gratifiant d'être en présence d'individus aussi forts.
- À ma famille, pour votre soutien indéfectible au fil des ans dans tous les projets que j'ai entrepris. Vous aviez été présents à chaque étape et je ne serais pas rendu à ce stade sans vous. Aucun mot ne pourrait expliquer ma gratitude. À mes amies qui ont été aussi présentes à chaque instant.

Je suis d'autant plus reconnaissante des différentes bourses que j'ai pu obtenir pour financer mon doctorat, dont le Fonds de la Recherche en Santé du Québec, les bourses d'excellence du programme des sciences biomédicales, la bourse d'excellence de la Fondation CIBPA, la bourse Arsène-David et la bourse J.A. Bourse DeSève.

Chapitre 1 – INTRODUCTION

Définition de la schizophrénie

Histoire de la schizophrénie

Des écrits sur des maladies semblables à la schizophrénie peuvent être trouvés aussi loin que dans la littérature ancienne. Cependant, avant le 19^{ème} siècle, on retrouve peu d'écrits sur la psychose dans les écrits médicaux ou psychiatriques. Les explications religieuses ou morales de psychose prédominaient (Lavretsky, 2008; Mander et Kingdon, 2015). Au 19^e siècle, le psychiatre français, Benedict Augustine Morel (1809-1873), a d'abord défini la schizophrénie comme étant une démence précoce, puis le concept s'est précisé. Plus particulièrement, le psychiatre allemand Émil Kraepelin (1856-1927) a intégré plusieurs descriptions contemporaines en un seul trouble d'apparition précoce associé à un mauvais pronostic, qui incluait 36 symptômes psychiques et 19 symptômes physiques. Parmi les symptômes psychiques les plus courants figuraient les hallucinations survenant dans toutes les modalités sensorielles, mais qui étaient le plus souvent des hallucinations auditives. Bien que Kraepelin ait défini la démence précoce sur la base de l'évolution et de l'issue caractéristique d'un ensemble de symptômes et de signes, il a également déclaré qu'il s'agissait d'un trouble ayant probablement une étiologie neuroanatomique spécifique. Ceci a créé un intérêt considérable et persistant pour comprendre les causes anatomiques du système nerveux central qui pourraient être sous-jacentes à la schizophrénie. Plus tard dans ses travaux, Kraepelin a proposé qu'une distinction existe entre la démence précoce et le trouble maniaco-dépressif. Il a plus précisément décrit un groupe de patients dont le tableau clinique était dominé par des troubles de l'humeur et qui suivaient un schéma cyclique de rechute et de rémission relative; le terme de folie maniaco-dépressive était avancé pour caractériser ce trouble. Un autre groupe de patients différaient et présentait une aggravation de la maladie caractérisée par un début aigu de psychose à l'adolescence, avec une évolution prolongée marquée par une déficience sociale et fonctionnelle profonde; il a décrit cette condition en la nommant démence précoce.

Les concepts kraepelinien ont profondément influencé la psychiatrie européenne et américaine (Lavretsky, 2008). Ces catégories diagnostiques continuent de guider la pratique clinique et la recherche au 21^e siècle, malgré le fait que Kraepelin lui-même ait reconnu leurs limites, telles que l'existence de troubles d'apparition tardive et la possibilité d'une rémission fonctionnelle raisonnable chez certains individus. Le concept diagnostique de démence précoce de Kraepelin a

par la suite été élargi de nouveau avec l'inclusion de la notion de délire chronique, proposé par Magnan et Legrain (1895).

Au début du 20^e siècle, le psychiatre suisse Eugen Bleuler a inventé le terme schizophrénie en 1911, un terme qui a rapidement remplacé celui de la démence précoce. Bleuler considérait la schizophrénie en termes psychologiques plutôt qu'en termes neuropathologiques. Il a choisi le nom de schizophrénie parce qu'il signifiait littéralement « *un esprit déchiré en deux* ». Il développa une hiérarchie qui distinguait les symptômes fondamentaux des symptômes accessoires. Les symptômes fondamentaux étaient partagés par tous les sous-types de schizophrénie, et comprenaient des troubles cognitifs. La fragmentation psychique, l'ambivalence, les caractéristiques cognitives des « associations lâches », l'abolition, l'inattention, l'autisme et les caractéristiques incongrues signifiaient des déficits primaires pour Bleuler, tandis que les symptômes psychotiques comprenant les délires et les hallucinations étaient conceptualisés comme secondaires/accessoires aux troubles cognitifs fondamentaux. La théorie cognitive de Bleuler a été cependant difficile à circonscrire de manière fiable en raison d'un manque d'outils de mesure. En 1959, Kurt Schneider a défini plus en détail une liste de symptômes qui correspondaient le mieux au diagnostic de schizophrénie. Les symptômes de premier rang identifiés étaient : pensées audibles, des voix qui se disputent ou commentent, se sentir contrôlé ou influencé par une force externe, retrait de la pensée, diffusion de la pensée et délires.

L'approche de Bleuler a conduit à une expansion du concept diagnostique de la schizophrénie qui a incorporé de nombreux autres troubles neuropsychiatriques, en particulier aux États-Unis au début du développement du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-I et II). Une autre influence importante aux États-Unis a été fournie par les théories d'Adolph Meyer, qui a souligné l'impact de l'histoire individuelle de chaque patient particulier sur le syndrome de la schizophrénie (Lavretsky, 2008). D'autres grands concepts diagnostiques apparentés ont aussi été proposés et comprenaient la psychose schizo-affective (Kasanin, 1933), la schizophrénie ambulatoire (Zilboorg, 1956) et la « schizophrénie pseudoneurotique » (Hoch et Polatin, 1949).

En 1966, l'Organisation mondiale de la santé a parrainé l'étude pilote internationale sur la schizophrénie, qui a enquêté sur la maladie dans plusieurs centres à travers le monde et a trouvé un degré élevé de cohérence dans les caractéristiques cliniques de la schizophrénie lors de l'utilisation de critères diagnostiques standardisés. Le DSM-III fut ensuite un tournant pour la psychiatrie

américaine, réintroduisant une approche néo-kraepelinienne du diagnostic des troubles mentaux qui rapprochait les concepts américains et européens. Lors des autres révisions du DSM (III-R et IV) et de la Classification internationale des maladies (CIM-10), la description du trouble a continué à se préciser. Les deux systèmes identifiaient ainsi plusieurs sous-types de schizophrénie qui différaient par la catégorisation affective ou non de la psychose. Quelques changements ont été ensuite apportés entre le DSM-IV et le plus récent DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Concernant le critère A, le premier changement concernait l'élimination de l'attribution spéciale des délires bizarres et des hallucinations auditives de premier rang de Schneider (par exemple, deux ou plusieurs voix conversant). Dans le DSM-IV, un seul de ces symptômes était nécessaire pour répondre aux exigences diagnostiques du critère A, au lieu de deux des autres symptômes répertoriés. Cette attribution spéciale a été supprimée en raison de la non-spécificité des symptômes de Schneider et de la faible fiabilité pour distinguer les délires bizarres des délires non bizarres. Par conséquent, dans le DSM-5, deux symptômes de critère A sont requis pour tout diagnostic de schizophrénie. Le deuxième changement a été l'ajout d'une exigence dans le critère A selon laquelle l'individu doit avoir au moins un de ces trois symptômes suivants: délires (fausses convictions), hallucinations (fausses perceptions) et discours désorganisé. Au moins un de ces principaux « symptômes positifs » (altération des fonctions normales) est nécessaire pour un diagnostic de schizophrénie. De plus, les sous-types de schizophrénie du DSM-IV (types paranoïaque, désorganisé, catatonique, indifférencié et résiduel) ont été éliminés en raison de leur stabilité diagnostique limitée, ainsi que de leur faible fiabilité et validité. Au lieu de cela, une approche dimensionnelle pour évaluer la gravité des principaux symptômes de la schizophrénie a été incluse pour saisir l'hétérogénéité et la sévérité des symptômes exprimés chez les personnes atteintes de troubles psychotiques. En plus de l'amélioration des limites du diagnostic clinique, des progrès majeurs ont été réalisés dans les traitements psychopharmacologiques et psychosociaux de la schizophrénie, offrant un nouvel espoir d'amélioration des issues de cette maladie invalidante. Cependant, un manque de précision des endo-phénotypes cliniques de la schizophrénie continue d'entraver de nouvelles avancées dans le développement de nouveaux agents psychopharmacologiques et dans la prévention des maladies.

Symptômes de la schizophrénie

Tel que précisé plus tôt, la version la plus récente du DSM (American Psychiatric Association, 2013) définit la schizophrénie comme étant la présence d'au moins deux des cinq symptômes principaux (délires, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs), avec au moins un des symptômes étant des délires, des hallucinations ou un discours désorganisé, et la présence de symptômes pendant au moins 6 mois. Le diagnostic différentiel est large et comprend la délimitation des troubles de l'humeur (trouble bipolaire ou trouble dépressif majeur) avec des caractéristiques psychotiques et des troubles psychotiques induits par une substance/un médicament (McDonagh et coll., 2017).

Dans l'approche dimensionnelle du système nosologique, la schizophrénie, le prototype de tous les troubles psychotiques, a été conceptualisée pour consister en cinq groupes de symptômes : les symptômes positifs (délires, hallucinations et désorganisation des pensées, de la parole et du comportement), les symptômes négatifs (retrait social, manque de motivations), les symptômes cognitifs (attention soutenue, mémoire et langage), les symptômes d'hostilité et d'excitation impulsivité et comportements violents) et les symptômes affectifs (symptômes de dépression ou d'anxiété) (American Psychiatric Association, 2013).

Parmi ces symptômes, les hallucinations, notamment les hallucinations auditives verbales (HAV), sont ceux qui suscitent le plus de détresse (David, 1999; Rector et Beck, 2001; Sartorius et coll., 1986). Les HAV, c'est-à-dire « entendre des voix », sont expérience d'entendre la voix d'une personne ou d'une entité qui n'est pas présente physiquement, sont des symptômes caractéristiques de la schizophrénie (David, 1999) et leur prévalence peut atteindre 60%-80% (Landmark et coll., 1990; Sartorius et coll., 1986). La présence d'HAV peut avoir un effet dévastateur sur le bien-être émotionnel des patients ainsi que sur leur qualité de vie en raison des niveaux élevés d'angoisse et de dépression (Birchwood et Chadwick, 1997; Birchwood et coll., 2004; Janaki et coll., 2017), du risque accru de suicide (Kjelby et coll., 2015), du fonctionnement social altéré (Favrod et coll., 2004), et du rétablissement retardé (de Jager et coll., 2016). Il a été suggéré que les hallucinations impérieuses ordonnant à des individus de commettre des actes de violence envers les autres peut augmenter le fait que la personne obéisse à l'ordre et ainsi favoriser un comportement violent (Bjorkly, 2013). Alors que les études soutiennent fortement l'association entre la survenue de violence et la psychose, il existe des études suggérant que la relation entre la symptomatologie, la

violence et la schizophrénie n'est pas aléatoire, mais dirigée par des schémas spécifiques de symptômes psychotiques appartenant principalement à des symptômes positifs (Bo et coll., 2011). En termes de symptômes positifs, il a été démontré que les hallucinations impérieuses, les délires de persécution augmentent le risque de comportement violent envers les autres (Douglas et coll., 2009). Les articles suggèrent également que les sentiments de détresse liés à ces symptômes peuvent prédire la violence (Haddock et coll., 2013; Swanson et coll., 2006).

Phénoménologiquement, la variation des HAV est substantielle. Celles-ci peuvent être vécues comme étant égo-syntoniques ou égo-dystoniques, faisant partie de soi ou externes à soi, et peuvent impliquer des voix qui commandent, commentent, insultent ou affirment. Les HAV complexes sont souvent vécues comme des identités avec des caractéristiques interpersonnelles claires. Les patients interagissent souvent avec leurs HAV et ont décrit ces relations comme très similaires aux relations avec d'autres personnes (Bell, 2013; Benjamin, 1989; Garrett et Silva, 2003; Jones et Shattell, 2013). Les entendeurs de voix peuvent attribuer différentes formes aux HAV, comme une puissance supérieure, des esprits, des membres de la famille décédés ou des messages générés par la radio, la télévision ou les médias sociaux. Les HAV varient également en termes de fréquence, de durée, d'emplacement, de nombre, de contenu, de qualité acoustique et de complexité linguistique (McCarthy-Jones et coll., 2014).

Il a été suggéré que les HAV sont associées à des concepts de soi négatifs (Fannon et coll., 2009; Kesting et Lincoln, 2013; Tiernan et coll., 2014). Par conséquent, les opinions négatives sur soi et la faible estime de soi ont été corrélées avec les voix et ces opinions conduisent à des HAV plus pénibles, négatives et sévères (Barrowclough et coll., 2003; Close et Garety, 1998; Paulik, 2012; Ben Smith et coll., 2006). Alors que l'AVH affiche des qualités perceptives hétérogènes (Nayani et David, 1996; Woods et coll., 2015), telles que l'origine (c'est-à-dire non-autogénérée par rapport à autogénérée (Stephane et coll., 2003)), un aspect important de l'expérience menant à plus de détresse est le contenu négatif (c'est-à-dire menaçant, propos critiques et abusifs) (Larøi et coll., 2019; Nayani et David, 1996). Ce contenu pourrait refléter des expériences passées négatives ou émotionnellement épuisantes probablement associées à des émotions négatives (Corstens et Longden, 2013). Des résultats antérieurs ont montré que le contenu vocal négatif semblait également influencer les croyances sur les voix, qui sont d'importants médiateurs des réponses affectives, cognitives et comportementales aux HAV (Chadwick et Birchwood, 1994; Close et

Garety, 1998; van der Gaag et coll., 2003). Notamment, il a été démontré que le contenu vocal négatif et les évaluations des voix (c'est-à-dire concernant le pouvoir et l'intention) sont influencés par un schéma sous-jacent inadapté reflétant des vues négatives de soi, des autres et de l'avenir (Beck et coll., 2019; Paulik, 2012; Thomas et coll., 2015). Ces schémas sont influencés par des représentations cognitives plus généralisées de l'expérience antérieure et peuvent être davantage affectés par les expériences de vie et les relations interpersonnelles des entendeurs de voix (Birchwood et Chadwick, 1997). Compte tenu de ces études émergentes, les schémas sont susceptibles d'influencer en plus la façon dont un individu se rapporte à ses voix. Il y a donc une indication que la relation des entendeurs de voix avec leurs voix reflète des modèles plus larges de relations sociales (Hayward, 2003). L'expérience d'entendre des voix a par conséquent été conceptualisée comme un stimulus semblable à une personne avec lequel l'entendeur de voix a une relation (Hayward et coll., 2011).

Pronostic : Incapacités & comorbidités psychiatriques

La schizophrénie, un trouble chronique et souvent invalidant, fait partie des principaux troubles médicaux qui produisent une difficulté à fonctionner dans la vie de tous les jours (Murray et coll., 2012). Ce trouble psychiatrique sévère crée ainsi un impact significatif sur les individus atteints et impose une lourde responsabilité à leurs soignants, ainsi qu'un fardeau important pour le système de santé. La symptomatologie de la schizophrénie entraîne souvent une détérioration dans les capacités à exécuter des fonctions cognitives et motrices complexes, ce qui pourra perturber la capacité de la personne atteinte à prendre soin de soi, et interférer avec la possibilité de travailler et créer des relations sociales. En résultat, les personnes atteintes vont fréquemment se trouver sans emplois, et être isolées avec une détérioration de leurs relations interpersonnelles. Les études ont d'ailleurs montré que les patients atteints de schizophrénie présentent une qualité de vie inférieure à celle des personnes en bonne santé dans la communauté (Pinikahana et coll., 2002).

Les incapacités vécues par les personnes atteintes de schizophrénie ne sont pas uniquement le résultat d'épisodes récurrents ou de symptômes persistants, mais ils sont également associés à des facteurs comme les effets secondaires des traitements, l'adversité sociale, la pauvreté et l'itinérance. Les préjugés, la stigmatisation et l'exclusion sociale associés au diagnostic accentuent ces effets

(Sartorius, 2002; Thornicroft, 2006). Une étude européenne incluant six pays a révélé que plus de 80% des adultes atteints de ce trouble psychiatrique avaient des problèmes persistants de fonctionnement social. L'un des meilleurs prédicteurs est un mauvais fonctionnement au cours des 3 premières années suivant le diagnostic (Wiersma et coll., 2000), en particulier le chômage ou la difficulté d'accéder à un emploi, qui était lié à la durée de la psychose non traitée et à l'augmentation des symptômes négatifs (Turner et coll., 2009). Les estimations actuelles en termes d'emploi au sein des personnes atteintes de schizophrénie sont en moyenne de 8% (Schizophrenia Commission, 2012), ce qui est nettement inférieur à la population générale. Or, Au Canada, Goeree et coll. (2005) ont estimé le coût total de la schizophrénie à environ 2,02 milliards de dollars canadiens (prix de 2002) avec les pertes de productivité étant de loin la principale composante de ce coût (70% du coût total).

Alors que la schizophrénie est associée à plusieurs incapacités, celles-ci sont accentuées par le fait que les comorbidités psychiatriques sont beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie (Buckley et coll., 2009). Par exemple, jusqu'à 66 % des patients atteints de schizophrénie répondent aux critères d'au moins un trouble lié à une substance au cours de leur vie (Tiet et Mausbach, 2007), ce qui est en contraste avec approximativement 20% qui en sont atteints dans la population générale (Khan, 2017; Pearson et coll., 2013). Alors que les estimations de la prévalence à vie de la dépression dans la schizophrénie varient considérablement (6% à 75% en fonction des différentes caractéristiques des études (Buckley et coll., 2009; Conus et coll., 2010; Etchecopar-Etchart et coll., 2021; Hausmann et Fleischhacker, 2002; McRenolds et coll., 2013; Siris et Bench, 2003)), dans l'ensemble, les études notent une prévalence modale d'environ 25%, ce qui est bien au-dessus de la prévalence de la dépression dans la population générale. Similairement, la prévalence de tous troubles anxieux confondus chez les personnes atteintes de schizophrénie s'approche de 40% (Achim et coll., 2011). La prévalence de comorbidités avec les troubles anxieux de manière individuelle varient entre 5% à 15%, bien au-delà des variations trouvées dans la population générale (1% à 6% (Somers et coll., 2006)). Le traitement de ces troubles comorbides peut être cliniquement significatif. Comparativement à la population générale, l'espérance de vie est 20% plus courte chez les patients atteints de schizophrénie, et des taux de mortalité prématurée plus élevés, avec le suicide étant une cause commune de décès (Auquier et coll., 2006; Dickerson et coll., 2014; Laursen, 2019; Piotrowski et coll., 2017; Saha et coll., 2007). Or, le suicide est un défi majeur pour la santé mondiale, et proche de 30% des personnes atteintes

de schizophrénie passerons à l'acte au courant de leur vie (Lu et coll., 2020) et environ 5% mettrons fin à leurs jours par suicide (Hor et Taylor, 2010; Palmer et coll., 2005). Plus particulièrement liés aux effets sur les autres, les recherches affirment que les troubles psychotiques sont associés à un risque accru de criminalité violente et non violente (Bo, 2011). La violence est un problème complexe et multifactoriel qui a de graves conséquences sanitaires et sociales (World Health Organization, 2014). Il a également été démontré qu'ils courent un plus grand risque d'avoir des incarcérations multiples par rapport à ceux sans ces troubles (Fazel, 2009; Fazel et coll., 2010; Fazel et Seewald, 2012).

Évolution de la schizophrénie

L'apparition des symptômes survient généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Les hommes ont un âge d'apparition plus précoce que les femmes et ont également tendance à présenter une forme plus sévère avec plus de symptômes négatifs, et moins de chances de rétablissement complet (Jablensky, 2000). D'ailleurs, il est à noter que la mortalité précoce chez les personnes atteintes de schizophrénie est d'approximativement 50% supérieure à celle de la population générale, ce qui est dû en partie à une incidence accrue de suicide et de mort violente, et en partie à cause d'un risque accru d'un large éventail de problèmes de santé physique, notamment les troubles cardiovasculaires, les troubles métaboliques, la maladie pulmonaire obstructive chronique, certains cancers et les troubles infectieux (Auquier et coll., 2006; Dickerson et coll., 2014; Laursen, 2019; Leucht et coll., 2007; Piotrowski et coll., 2017; Saha et coll., 2007).

La schizophrénie présente une évolution qui peut être classée cliniquement en (i) phase pré-morbide, (ii) phase prodromique, (iii) phase progressif de la psychose et (iv) phase tardif de la maladie ayant une variabilité considérable. D'abord, de légers déficits des fonctions sociales, motrices et cognitives peuvent être observés pendant l'enfance et l'adolescence représentant les caractéristiques pré-morbides de la maladie (Jones, 1997). Ces caractéristiques ont une faible valeur prédictive en tant que marqueurs de la maladie. Ensuite, durant la phase prodromique, les individus peuvent ne montrer aucun symptôme ou présenter des symptômes discrets qui peuvent comprendre des symptômes positifs atténués (ex., des illusions, des idées de référence, une pensée magique, la superstition), des symptômes de l'humeur (ex., anxiété, dysphorie, irritabilité), des

symptômes cognitifs (ex., distractibilité, difficultés de concentration), un retrait social ou des comportements obsessionnels (McGlashan, 1996; Yung et McGorry, 1996). Dans la plupart des cas, les symptômes positifs et négatifs se développent progressivement et les facteurs environnementaux qui surviennent au cours de cette phase peuvent agir comme des facteurs de stress produisant les symptômes comportementaux qui signalent le début de la maladie en phase précoce de la psychose (Lieberman et coll., 1997). Ainsi, les symptômes sont actifs et souvent les plus sévères. Chez les patients qui reçoivent une thérapie appropriée au début de leur maladie, il est possible d'obtenir une certaine réduction et parfois une rémission des symptômes psychotiques après un épisode initial malgré la persistance de symptômes négatifs et cognitifs (Robinson et coll., 1999). Dans la phase tardive de la maladie, alors que l'évolution peut se stabiliser, il existe une grande variabilité. L'invalidité associée peut soit se stabiliser, s'aggraver ou diminuer. Ainsi, certains patients vont cesser leur traitement et vont ainsi subir par la suite une rechute des symptômes psychotiques. Il est aussi possible que ces épisodes ne répondent pas aux médicaments et que les patients répondent aux critères de la résistance aux traitements. Les épisodes psychotiques et rémissions répétés peuvent provoquer une détérioration clinique conduisant à une phase tardif final de la maladie avec des symptômes persistants et de graves incapacités fonctionnelles (Dilbaz et CONTINUUM Treatment Group, 2015).

Bien que la prise en charge des patients atteints de schizophrénie ait été traditionnellement focalisée sur les symptômes, étant donné qu'ils sont associés à des épisodes d'hospitalisation, il est aujourd'hui considéré que cette prise en charge doit être plus globale et doit permettre l'intégration des patients dans leur communauté (Torres-González et coll., 2014). Malheureusement, tous les patients ne répondent pas aux traitements pharmaceutiques comprenant les antipsychotiques. Il a été estimé que 30% à 50% des patients auront une schizophrénie résistante aux traitements (SRT) (Elkis et Buckley, 2016; Essock et coll., 1996; Lieberman, 1999; Lindenmayer, 2000). De plus, seuls 30% à 60% de ces patients répondront à la clozapine (Lieberman et coll., 1994; Meltzer, 1989; Meltzer, 1997). La SRT est associée à certains des niveaux les plus élevés d'altération du fonctionnement (Iasevoli et coll., 2016), de taux d'hospitalisation (Correll et coll., 2019), et de coûts pour la société (Kennedy et coll., 2014). Notamment, la SRT contribue à une perte significative de la qualité de vie des patients et est associée à un fardeau économique élevé (Kennedy et coll., 2014). Ainsi, la schizophrénie, en particulier le SRT, est un trouble psychiatrique complexe, sévère et invalidant qui pose des défis thérapeutiques importants (Howes et coll., 2017).

Traitements disponibles pour la schizophrénie

Traitements médicaux

Pendant des décennies après la description de Kraepelin de la schizophrénie, il n'y avait aucun traitement médical efficace. Au milieu des années 1950, les États-Unis et le Canada comptaient à eux seuls plus de 500 000 patients psychotiques hospitalisés indéfiniment. Malgré les efforts des pionniers de la psychiatrie pour aborder le traitement de la schizophrénie, la qualité de vie des patients ne s'était pas améliorée. À l'heure actuelle, les options de traitement médical pour cette population résistante aux traitements sont limitées, mais peuvent être classées en deux catégories : la pharmacothérapie et la neuromodulation (Nucifora et coll., 2018).

Pharmacothérapie

Le traitement de la schizophrénie a ainsi été révolutionné par l'introduction de la chlorpromazine dans les années 1950 (Lopez-Munoz et coll., 2005), qui fut le premier antipsychotique à avoir démontré une efficacité significative sur les symptômes psychotiques positifs (Pradhan et coll., 2016). Alors que les médicaments précoces permettaient de réduire les hospitalisations de longue durée, ils présentaient des effets indésirables importants et étaient limités par la non-observance (Nucifora et coll., 2018). L'introduction de plusieurs antipsychotiques de deuxième génération a permis d'améliorer les effets souhaités des antipsychotiques de première génération, tout en réduisant leurs effets indésirables tels que les effets indésirables extrapyramidaux (Dilbaz et CONTINUUM Treatment Group, 2015). Les antipsychotiques de deuxième génération agissent non seulement en bloquant les récepteurs de la dopamine (en particulier le sous-type de récepteur D₂) en tant que antipsychotiques de première génération, mais ils modulent également les effets d'autres systèmes de neurotransmetteurs cérébraux (ex., la sérotonine, la norépinéphrine et l'histamine) (Gaebel et Zielasek, 2015; Kuipers et coll., 2014). Cela pourrait expliquer leur supériorité générale sur les antipsychotiques de première génération. Cependant, les antipsychotiques de deuxième génération ont également des effets indésirables potentiellement graves (ex., des effets cardiovasculaires et endocrinologiques) qui rendent leur profil global risque/bénéfice moins avantageux que prévu (McDonagh et coll., 2017). Alors que les

antipsychotiques ont été le pilier du traitement de la schizophrénie au cours des dernières décennies (Dilbaz et CONTINUUM Treatment Group, 2015), jusqu'à présent, aucun d'entre eux n'a conduit à des avancées curatives (Gaebel et Zielasek, 2015). Outre les symptômes positifs, les antipsychotiques sont encore moins efficaces dans la gestion des symptômes négatifs et peuvent même contribuer ou exacerber ces symptômes (Elis et coll., 2013). Les indicateurs de réponse pour d'autres aspects de la maladie tels que les symptômes cognitifs sont moins clairs (Grover et coll., 2017). Ainsi, environ 30 % à 50 % des patients sont résistants aux traitements antipsychotiques de première intention et continuent de souffrir de symptômes psychotiques (Howes et coll., 2017).

Clozapine

Des études ont montré que les antipsychotiques de deuxième génération pour la SRT présentent une supériorité en ce qui concerne l'observance du traitement et la réduction des symptômes extrapyramidaux par rapport aux antipsychotiques de première génération. Cependant, l'efficacité des antipsychotiques de deuxième génération, autres que la clozapine, dans la diminution des symptômes de la SRT n'est pas bien établie (Chakos et coll., 2001). Les directives internationales identifient donc la clozapine comme le seul traitement de référence recommandé pour la SRT et est réservée à cette population spécifique (Barnes et Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, 2011; Buchanan et coll., 2012; Hasan et coll., 2013; Herz et coll., 1997; Howes et coll., 2017; Remington et coll., 2017). La clozapine a été introduite pour la première fois dans les années 1970, retirée (agranulocytose fatale) et réintroduite dans les années 1980 avec des exigences pour une surveillance hématologique appropriée à la suite de recherches révélant son efficacité dans la SRT (Kane et coll. (1988) ayant trouvé une taille d'effet de -0,88) (Kuipers et coll., 2014). Bien que les comparaisons ultérieures avec les antipsychotiques de première génération aient montré des tailles d'effet plus petites que celle trouvée par Kane et coll. (1988), la supériorité de la clozapine par rapport aux antipsychotiques de première génération pour la SRT a été documentée par plusieurs méta-analyses et revues (Chakos et coll., 2001; Nucifora et coll., 2018; Siskind et coll., 2016). De plus, la clozapine s'est avérée supérieure à tous les autres antipsychotiques, y compris les antipsychotiques de deuxième génération dans plusieurs études et méta-analyses, bien que la méta-analyse de réseau de Samara et coll. (2016) ont contesté ces résultats. Cette dernière étude comprenait 40 essais contrôlés randomisés (ECR) sur tous les antipsychotiques dans le traitement de la SRT ; ils n'ont pas réussi à montrer que la clozapine était

effectivement supérieure aux antipsychotiques de deuxième génération inclus (c'est-à-dire l'olanzapine, et la rispéridone). Cependant, comme l'ont noté Kane et Correll (2016), des problèmes méthodologiques comme l'inclusion de patients différents (ex., résistance aux traitements pour les études sur la clozapine et mauvais répondeurs pour les autres antipsychotiques) peuvent avoir expliqué ces résultats incohérents. Il y a également un manque de clarté sur les taux de réponse et le degré d'amélioration à attendre tel que défini par la littérature scientifique (Siskind et coll., 2016). De plus, la clozapine semble avoir des effets plus larges, avec des preuves d'efficacité sur les symptômes négatifs, les tendances suicidaires, l'agressivité et la dépendance aux substances (Kuipers et coll., 2014; Tiihonen et coll., 2009).

Alors que les mécanismes d'action liées à l'efficacité de la clozapine demeure inconnu, il est proposé qu'elle dispose un effet additif antagoniste pour un éventail de neurorécepteurs, notamment une faible affinité pour les récepteurs D₂ et une affinité élevée pour les récepteurs 5-HT_{2A}, muscariniques et histaminergiques (Goldstein et coll., 2015). La SRT peut donc avoir une physiopathologie plus complexe que ceux montrant une bonne réponse aux traitements antipsychotiques habituels ; la physiopathologie sous-jacente peut même être non dopaminergique, impliquant potentiellement le système glutaminergique (Howes et Kapur, 2014; Mouchlianitis et coll., 2016; Nakajima et coll., 2015). Les études indiquent que la résistance au traitement peut être différenciée par des anomalies de concentrations cérébrales de glutamate non observées chez les patients répondant aux traitements (Gillespie et coll., 2017). Bien qu'il ne soit pas clair exactement quels aspects sont responsables de son effet antipsychotique supérieur dans le traitement de la SRT (Kuipers et coll., 2014), l'action modulatrice indirecte de la clozapine sur la neurotransmission glutamatergique a été suggérée comme étant centrale (Goldstein et coll., 2015). Malgré cela, la clozapine est associée à certains événements indésirables graves, tels que la neutropénie, la myocardite/cardiomyopathie, l'agranulocytose, gain de poids, les effets secondaires métaboliques et un taux de mortalité accru, ce qui limite sa large utilisation, mais la plupart de ses effets indésirables sont contrôlables et adressables (Nielsen et coll., 2013).

Même en surveillant les effets négatifs de la clozapine, ce n'est pas une panacée (Remington et coll., 2017); jusqu'à 60% des patients atteints de SRT n'y répondent pas et sont définis comme des patients ultra-résistants (Siskind et coll., 2017). Il n'existe malheureusement aucun traitement à ce jour qui ait prouvé son efficacité pour cette population (Cipriani et coll., 2009; Sommer et coll.,

2012). Après la clozapine, les options pharmacologiques disponibles sont limitées pour les personnes présentant des symptômes résiduels (Canadian Psychiatric Association, 2005). Le changement de médicament antipsychotique, l'augmentation de la dose et plusieurs stratégies complémentaires ont été utilisés (Dold et Leucht, 2014).

Stratégie d'augmentation pharmacologique

Plusieurs stratégies d'augmentation pharmacologique existent pour soulager les symptômes persistants, y compris les antipsychotiques (ex., amisulpride), les antidépresseurs (ex., mirtazapine), les stabilisateurs de l'humeur (ex., lamotrigine) et d'autres agents (ex., agents glutamatergiques) ont été essayés dans le traitement de la SRT (Porcelli et coll., 2012; Sommer et coll., 2012; Taylor et coll., 2012; Veerman, Schulte, Begemann et de Haan, 2014). Des stratégies complémentaires non pharmacologiques sont également utilisées en pratique clinique, comme la thérapie par électrochocs (ECT), la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), et la psychothérapie. L'augmentation des bénéfices de la clozapine avec des médicaments psychotropes peut être avantageuse en raison de la relative facilité de mise en œuvre clinique par rapport aux autres modalités (Nucifora et coll., 2018). La thérapie combinée avec des psychotropes peut produire une série potentiellement plus large d'activité des récepteurs (Chan et Sweeting, 2007), ce qui pourrait être bénéfique pour ses cibles thérapeutiques. Toutefois, étant donné que l'étiologie du trouble n'est pas entièrement comprise, il est probable que cibler des systèmes de neurotransmetteurs ne soit pas la manière la plus prometteuse de traiter la SRT (Nucifora et coll., 2018). De plus, une thérapie combinée peut mener à l'aggravation des effets secondaires, des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques nocives, l'inobservance (Chan et Sweeting, 2007; Miller et Craig, 2002).

Les preuves existantes de l'efficacité de ces stratégies sont rares et non concluantes avec certaines études montrant des résultats positifs et d'autres des résultats négatifs (Remington et coll., 2017; Wagner et coll., 2019). Une méta-analyse systématique récente de Wagner et coll. (2019) comprenant 21 méta-analyses d'interventions pour les patients ultra-résistants ont trouvé néanmoins des preuves pour les stratégies d'augmentation de l'ECT, de l'association d'antipsychotiques de première génération / antipsychotiques de deuxième génération et de la fluoxétine (preuves de grade B) et du valproate de sodium, du lithium, de la lamotrigine et du

topiramate en tant qu'augmentation (preuves de grade C) avec une SMT répétitive (SMTr) pour les symptômes positifs. Pour les symptômes négatifs, les preuves indiquent une combinaison d'antipsychotiques de première génération / antipsychotiques de deuxième génération, la fluoxétine, la duloxétine et le citalopram (preuves de grade B) ; la lamotrigine et le topiramate ainsi que la SMTr ont été évalués comme des preuves de grade C.

Neuromodulation

Les issues négatifs associées à la SRT et les limites de la pharmacothérapie justifient l'exploration d'options de traitement qui vont au-delà des médicaments (Nucifora et coll., 2018). La neuromodulation incluant les procédures de stimulation cérébrale (ECT et la SMTr) pourrait avoir l'avantage d'adresser des mécanismes cérébraux non ciblés par les médicaments.

ECT

L'ECT est une procédure non invasive qui nécessite l'utilisation d'une anesthésie (comportant certains risques en soi) et implique l'application d'un courant électrique au cerveau pour provoquer une crise (Nucifora et coll., 2018; Ward et coll., 2018). Il n'existe qu'un nombre limité d'études ayant évalué l'efficacité de l'ECT dans la schizophrénie et une grande variation dans les conceptions des études avec des différences méthodologiques qui rendent difficile la comparaison des études scientifiques disponibles (Grover et coll., 2018).

Une revue systématique et une méta-analyse comprenant 22 ECR qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité du traitement des patients atteints de SRT avec des antipsychotiques et une ECT d'appoint ont révélé que les preuves étaient de qualité modérée (Wang et coll., 2015). Les résultats ont montré que l'ECT+antipsychotiques dépassait significativement la monothérapie antipsychotique pour atteindre les critères d'amélioration clinique (ex., réduction des symptômes de 30% à 50%). Un taux de réponse de 54 % a été trouvé dans 5 incluses dans la méta-analyse (Wang et coll., 2015). Grover et coll. (2018) ont noté que les ECR prospectifs et les études rétrospectives suggèrent un effet bénéfique de l'ECT chez les patients atteints d'une SRT ne répondant pas aux antipsychotiques de première génération ou aux antipsychotiques de deuxième génération et chez les patients ultra-résistants. De plus, pour les patients qui ne répondent pas à la clozapine, l'ECT a montré des résultats positifs dans les méta-analyses (Arumugham et coll.,

2016). Sur la base d'une revue systématique (Wagner et coll., 2019), l'ECT semblait être une stratégie d'ajout non-pharmacologique efficace à la clozapine, mais cela reposait principalement sur une seule ECR en aveugle (Petrides et coll., 2015). Fait intéressant, une méta-analyse comprenant 18 ECR a révélé que le traitement combiné ECT+clozapine (N=384) était supérieur à la monothérapie par la clozapine (N=355) en ce qui concerne l'amélioration symptomatique précoce (1 à 2 semaines, 8 ECR, SD:0,54, 95 % IC:-0,88; -0,20, I²=77%, p=0,002) (Wang et coll., 2015). Concernant l'état symptomatique global après une durée de traitement de 4 à 12 semaines (moyenne=5,8 semaines), le traitement combiné ECT+Clozapine (N=386) était supérieur à la monothérapie par Clozapine (N=317) (10 ECR, SD:-0,88, 95 % IC:-1,33; -0,44, I²=86%, p=0,0001). Notamment, une dose plus élevée de clozapine dans le groupe de combinaison ECT+clozapine était significativement associée à une plus grande amélioration symptomatique (Wang et coll., 2015). L'administration combinée d'ECT et de clozapine s'est donc avérée utile avec un taux de réponse rapporté allant de 47% à 73% (Grover et coll., 2018; Ward et coll., 2018).

Néanmoins, l'amélioration attribuée à l'ECT est brève, avec une rechute psychotique rapide survenant après l'arrêt de l'ECT aiguë. Le taux de rechute à 1 an a été trouvé à être entre 43% et 64%, la plupart des récives se produisant dans les 6 premiers mois suivant le traitement (Ward et coll., 2018; Youn et coll., 2019). Il y a également la possibilité que l'ECT+clozapine s'accompagne d'un risque accru d'effets secondaires par rapport à d'autres techniques de neurostimulation, notamment des crises prolongées ou des dysfonctionnements cognitifs (Arumugham et coll., 2016; Wagner et coll., 2019). Une déficience cognitive légère est un effet secondaire reconnu du traitement ECT et diminue avec plus de traitements d'ECT. Les troubles de la mémoire sont généralement temporaires et disparaissent dans les 3 à 6 mois suivant le traitement (Rami-Gonzalez et coll., 2001; Sackeim et coll., 2007). Les avantages de l'ECT pour les symptômes négatifs ne sont pas clairs dans la littérature scientifique actuelle (Nucifora et coll., 2018). Les données de bonne qualité sous la forme d'ECR sont limitées (Grover et coll., 2018) et comme suggéré par Grover et coll. (2018), la recherche limitée sur l'utilisation de l'ECT chez les patients atteints de schizophrénie peut être due, entre autres, à l'attitude négative du public et peut-être même des professionnels de la santé mentale. Malgré les preuves disponibles en faveur de l'utilisation de l'ECT dans la schizophrénie, les directives thérapeutiques la recommandent comme traitement de dernier recours (Grover et coll., 2018).

SMT

Comme l'ECT, la SMT est également non invasive, mais fournit une stimulation plus ciblée à des zones cérébrales spécifiques (Nucifora et coll., 2018). Il ne nécessite pas d'anesthésie et donc les patients sont éveillés pendant le traitement et peuvent partir immédiatement après (Cole et coll., 2015). Basé sur le principe de Faraday (1831), cette technologie utilise des champs magnétiques alternatifs pour induire un courant électrique dans le cortex du cerveau (Cole et coll., 2015). Bien que l'effet spécifique de la SMTr sur la neurotransmission ne soit pas tout à fait clair, il a été reconnu à plusieurs reprises que la SMTr haute fréquence (10-20 Hz) augmente l'excitabilité cérébrale et que la SMTr basse fréquence (<1 Hz) la diminue (Ustohal et coll., 2016).

Jusqu'à présent, la SMT n'a été étudiée que pour des symptômes spécifiques de la schizophrénie, tels que des symptômes positifs ou négatifs seuls (Nucifora et coll., 2018). Habituellement, la zone de stimulation est la jonction du cortex temporo-pariétal gauche, car elle s'avère la plus efficace pour les HAV (Bohlken et coll., 2017). Des chercheurs ont appliqué la SMT à basse fréquence pour obtenir un effet inhibiteur (Nucifora et coll., 2018). D'après une revue de Cole et coll. (2015), les recherches des 15 dernières années semblent soutenir l'utilisation de la SMT comme moyen efficace de traiter les symptômes de la schizophrénie, la plupart des preuves soutenant la réduction des HAV. Une méta-analyse de 17 études randomisées, en double aveugle et contrôlées a révélé une taille d'effet moyenne pondérée dans la réduction de la fréquence et de la sévérité d'HAV de 0,44 (IC à 95%:0,19;0,68) (Slotema et coll., 2012). Cependant, certaines études n'ont pas montré l'efficacité de la SMT, montrant des résultats négatifs (Cole et coll., 2015). D'un autre côté, il a été émis comme hypothèse que les symptômes négatifs de la schizophrénie résulteraient d'une hypoactivité dans le cortex préfrontal; la SMTr à haute fréquence a ainsi été utilisée pour provoquer un effet excitateur, particulièrement dans le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (Rosenquist et coll., 2014). Bien que les études de la SMTr sur les symptômes négatifs n'aient pas été facilement réalisées chez les patients atteints d'une SRT, il s'agit d'une nouvelle thérapie qui peut présenter certains avantages.

Les preuves de la SMTr comme traitement d'augmentation à la clozapine sont limitées en raison du manque d'ECR de haute qualité et de l'absence de données méta-analytiques pertinentes pour les patients ultra-résistants (Wagner et coll., 2019). Dans les essais couverts par la méta-analyse de

Slotema et coll. (2012), l'effet de la SMTr sur les HAV n'était plus significatif lors du suivi à 1 mois, ce qui suggère que le bénéfice peut ne pas être durable nécessitant l'utilisation de la SMTr d'entretien (Rachid, 2018). Cette courte durée de l'effet de la STMr est préoccupante ; un traitement quotidien de 2 à 4 semaines avec un faible effet thérapeutique combiné à une courte durée peut remettre en question son utilité en tant que traitement significatif pour les patients présentant des symptômes persistants (Nucifora et coll., 2018). Le traitement d'autres symptômes positifs avec la SMTr est inefficace (Ustohal et coll., 2016). De plus, une attention insuffisante a été accordée à la sécurité de l'utilisation de la SMT sur les patients atteints de schizophrénie. Généralement, les personnes présentes des plaintes mineures après un traitement de SMT (ex., maux de tête, douleurs dues aux brûlures causées par les électrodes du cuir chevelu, douleurs locales) et certains aussi de plaintes plus majeures (ex., changements d'humeur, convulsions, induction d'hypomanie) (Bosch et coll., 2017). Bien que la SMT puisse être avantageuse pour certains patients, surtout pour les symptômes négatifs, il existe une variabilité entre les études reflétant différents résultats (ex., la durée de l'étude, la fréquence du stimulus, la mesure des résultats, la durée de la maladie) (Remington et coll., 2016).

→Conclusion de la section

Pour conclure, la schizophrénie, en particulier la SRT, est un trouble psychiatrique complexe, sévère et invalidant, qui pose un défi thérapeutique important (Howes et coll., 2017). Les médicaments antipsychotiques sont généralement utiles pour traiter les symptômes, cependant, jusqu'à 70% des patients sont résistants aux traitements antipsychotiques de première intention et continueront à souffrir d'HAV persistante (Elkis et Buckley, 2016; Howes et coll., 2017; Nucifora et coll., 2018). Malheureusement, les divergences dans la définition de la SRT et de ce qui constitue un essai médicamenteux ou une réponse thérapeutique adéquate dans les études compliquent encore plus la comparaison et l'interprétation des études sur le sujet (Howes et coll., 2017). Il existe probablement un continuum de réponse aux traitements, et les catégories dichotomiques (ex., « réponse adéquate » et « résistance aux traitements ») semblent réductrices (Howes et coll., 2017). Néanmoins, alors que certaines des stratégies thérapeutiques actuelles ont montré des résultats prometteurs, elles sont insuffisantes pour soulager la symptomatologie de tous les patients. Il devient de plus en plus clair que des stratégies thérapeutiques au-delà du traitement pharmacologique peuvent être prometteuses et méritent d'être explorées plus avant (Nucifora et

coll., 2018). Ainsi, la pharmacothérapie seule est rarement suffisante pour obtenir les meilleurs résultats. Des approches pharmacologiques et psychosociales combinées apparaissent nécessaires pour améliorer les résultats à long terme chez les personnes atteintes de schizophrénie (Lavretsky, 2008). Il est important de noter que le traitement doit être personnalisé (Olagunju et coll., 2018; Sommer et coll., 2018).

Traitements psychothérapeutiques

Bien que les interventions psychopharmacologiques aient révolutionné les soins des patients atteints de schizophrénie et modifié le coût des soins pour la société, elles n'ont pas été un remède permettant de traiter efficacement toutes les sphères atteintes par la maladie. Les interventions psychosociales sont donc une partie essentielle du traitement et du rétablissement des personnes atteintes d'une maladie mentale grave, comme la schizophrénie. Il est bien établi que les médicaments seuls ne sont pas suffisants pour aider au rétablissement et traiter les divers problèmes qu'une personne peut rencontrer lorsqu'elle tente de mener une vie satisfaisante. Avant l'introduction des antipsychotiques pour la schizophrénie, la principale forme de psychothérapie utilisée était la psychothérapie psychanalytique ou psychodynamique, dont l'objectif principal était de révéler le contenu inconscient des patients (Lavretsky, 2008). En 1984, une publication portant sur les psychothérapies a eu une influence déterminante, ayant montré qu'aucun impact de la psychothérapie était retrouvé sur les symptômes psychotiques (McGlashan, 1984). Cette trouvaille a mené vers une baisse de leur emploi dans la pratique courante, avec les antipsychotiques prenant leur place comme traitement de première intention (Kuipers et coll., 2014). Suite à la désinstitutionalisation, les études sur les facteurs pouvant contribuer à la rechute (ex., événements de vie stressants, difficultés de communication dans les familles) chez les personnes atteintes de psychose vivant en communauté ont permis de développer des interventions ciblées comme les thérapies familiales et la psychoéducation pour prévenir les rechutes (Birchwood et coll., 1992; Kuipers et coll., 2014; Leff et coll., 1982; Lobban et Barrowclough, 2009). L'intérêt envers les interventions psychologiques pour la psychose a également été accéléré dans les années 1980 par la reconnaissance croissante des limites, des effets secondaires et des risques pour la santé associés à la prise d'antipsychotiques (Baker et coll., 2006). Au cours des années 1990-2000, les méthodes

se sont élargies avec l'utilisation de modèles cognitifs de la psychose conduisant à l'émergence de plusieurs interventions intitulées thérapie cognitivo-comportementale pour la psychose (TCCp) (Bentall, 1990; Garety et coll., 2001; Morrison, 2001). Contrairement à la focalisation médicale sur la réduction des symptômes psychotiques, la principale méthode de changement dans les approches cognitivo-comportementales consiste à recadrer les croyances des patients, à modifier leurs comportements liés aux symptômes psychotiques, à réduire la détresse ainsi qu'à améliorer le fonctionnement et le bien-être des patients (Morrison et Barratt, 2010). Les thérapies psychologiques sont maintenant largement approuvées dans les lignes directives de pratique clinique dans le cadre du traitement des personnes ayant des expériences psychotiques, en particulier pour la résistance aux traitements (Kreyenbuhl et coll., 2010; Kuipers et coll., 2014). Elles peuvent être classées comme des pratiques fondées sur des preuves prometteuses selon la mesure dans laquelle l'efficacité est étayée par des ECR, des études méta-analytiques et des lignes directrices des meilleures pratiques (ex., NICE (Kuipers et coll., 2014; Pinninti et coll., 2016)). Par conséquent, parmi les interventions disponibles, plusieurs ECR et méta-analyses ont montré que la TCCp est efficace pour réduire les principaux symptômes de la schizophrénie, principalement lorsqu'elle est associée aux antipsychotiques, alors que d'autres interventions, comme la thérapie familiale et la thérapie psychodynamique, n'étaient pas aussi efficaces (Huhn et coll., 2014). Dans le cadre des sections suivantes, les preuves basées sur la TCCp, étant donné qu'il s'agit actuellement de l'intervention psychologique la plus efficace, et ses principes de base seront brièvement décrits tout en abordant ses limites par rapport aux avenues qui ne sont pas entièrement adressées dans les traitements psychologiques traditionnels.

Thérapie cognitivo-comportementale

Plusieurs modèles cognitifs et comportementaux pour expliquer le développement et le maintien de la psychose ont été introduits (Bentall, 1990; Chadwick et Birchwood, 1994; Freeman et Garety, 1999; Gumley et Power, 2000; A. Morrison et coll., 2004) ainsi que plusieurs modèles axés sur des symptômes uniques tel que les modèles cognitifs des délires (Garety et coll., 2001), des voix (Morrison et Renton, 2001) et des hallucinations impérieuses (Byrne et coll., 2007). La TCC vise à aider une personne à réduire son niveau de détresse en reconnaissant et en modifiant ses

croyances, ainsi que ses stratégies d'adaptation. Conformément à la théorie cognitivo-comportementale générale, qui suppose que la façon dont un individu donne un sens à un événement, plutôt que l'événement en soi, déterminera son expérience de cet événement, la TCCp suppose que la détresse survient lorsqu'un individu donne un sens à ses expériences d'une manière plutôt menaçante. Sur la base des premières expériences, tous développent des croyances sur leur monde. Une fois formées, ces croyances seront emmagasinées pour former un cadre relativement stable, qui influencera ensuite la façon dont les nouvelles informations sont interprétées. Les nouvelles informations observées à partir de l'environnement seront interprétées dans le cadre des lignes directrices de ce cadre, ou schéma. Les interprétations de ces événements conduiront alors à des issues émotionnelles et comportementales distinctes qui peuvent être soit appropriées ou inappropriées selon le contexte. Par exemple, les événements interprétés comme étant menaçants mèneront à des réponses caractérisées par l'anxiété et à des comportements d'évitement, tandis que les interprétations associées à la perte mèneront à la tristesse et à la dépression, et seront plus susceptibles de conduire au retrait. Une fois que des réponses indésirables sont déclenchées, diverses issues émotionnelles, somatiques et comportementales inappropriées peuvent alors involontairement servir à renforcer l'interprétation initiale. Or, les entendeurs de voix aux prises avec des voix persécutrices pratiquent souvent des stratégies d'adaptation inappropriées.

En raison de l'hétérogénéité de la présentation de la psychose, une gamme d'approches thérapeutiques avec des caractéristiques légèrement différentes ont été développées sous l'égide de la TCC (Mander et Kingdon, 2015). Globalement, la TCC pour les personnes atteintes de troubles psychotiques enseigne aux patients comment établir des liens entre leurs pensées, leurs sentiments ou leurs actions en ce qui concerne les symptômes actuels ou passés de la psychose et les dysfonctionnements qui les accompagnent. Ces interventions reposent sur le dialogue socratique, la déstigmatisation et la normalisation des caractéristiques psychotiques, le renforcement des capacités d'adaptation, la résolution de problèmes et la mise en œuvre d'expériences comportementales. La TCC aide ainsi les patients à réévaluer leurs perceptions, leurs croyances ou leur raisonnement concernant ces symptômes cliniques qui sont les cibles essentielles de ces interventions (Pradhan et coll., 2016). Il est important de noter que l'objectif principal de la TCCp n'est pas de réduire la présence d'expériences psychotiques, mais de conduire à une réévaluation de leur sens (« croyances à propos de l'expérience »), réduisant ainsi la réaction émotionnelle et le stress en réponse à celles-ci (Garety et coll., 2001; Mander et Kingdon, 2015). La conceptualisation

du stress et de la vulnérabilité a été vitale pour le développement d'un modèle cognitif complet de la psychose, avec un fort accent sur l'engagement et la psychoéducation (John et coll., 1994). Pour obtenir des changements dans les croyances, les émotions et le comportement, les thérapeutes combinent un large éventail de techniques cognitives et comportementales (ex., restructuration cognitive, exposition progressive, désensibilisation systématique, techniques de respiration) (Candida et coll., 2016). Une idée essentielle au sein des modèles cognitifs est que les évaluations d'événements en cours sont influencées par des représentations cognitives plus généralisées d'expériences antérieures, souvent appelées schémas (Morrison, 2001). Les schémas négatifs relatifs à soi et aux autres sont essentiels pour comprendre l'interaction entre l'environnement, les émotions et la cognition (Chadwick et coll., 1996; Garety et coll., 2001; Morrison, 2001). En résumé, les processus thérapeutiques suivants ont été suggérés comme essentiels pour la TCCp : normaliser l'expérience psychotique, fournir une gamme d'explications alternatives, développer une compréhension partagée des voix, changer l'évaluation des voix, tester les croyances inutiles, réduire les stratégies d'adaptation inutiles et augmenter les bonnes stratégies d'adaptation (ex., la pleine conscience) (Morrison et Barratt, 2010).

Au cours des dernières décennies, une cinquantaine d'ECR ont montré que la TCCp est un complément efficace aux soins standard (Addington et Lecomte, 2012). Néanmoins, ces dernières années ont vu des débats concernant l'acceptation de la TCCp en tant que pratique fondée sur des preuves, certains affirmant que les preuves en sa faveur ont été « surévaluées » (McKenna et Kingdon, 2014). Plusieurs questions méthodologiques peuvent donc être pertinentes à considérer lors de l'évaluation de la valeur de la TCCp (Thomas, 2015). L'opérationnalisation de la TCCp a néanmoins permis de définir une littérature scientifique émergente, d'élaborer des manuels thérapeutiques pour les ECR (souvent hétérogènes en eux-mêmes), et de fournir des données pour des méta-analyses qui ont approfondi les recommandations (Thomas, 2015). Comme dans la plupart des études sur les psychothérapies, les études les plus rigoureuses sur le plan méthodologique révèlent souvent des tailles d'effet plus petites que les études non contrôlées (Wykes et coll., 2007). Les ECR sur la TCCp ont eu tendance à comprendre des approches complexes de la TCCp pour des échantillons de patients hétérogènes, tout en abordant différents symptômes (Lincoln et Peters, 2019). La possibilité de combiner des études aussi variées avec divers points d'intérêt a été remise en question (M. Birchwood et coll., 2014; Peters, 2014). Ces analyses reflètent une simplification de la complexité de la psychose et de la gamme d'interventions

psychologiques englobées dans un large cadre de TCCp (Thomas, 2015). Les tailles d'effet dans les méta-analyses varient généralement de 0,09 à 0,93 (Gould et coll., 2001; Velthorst et coll., 2015), selon les variations des essais inclus : (i) population spécifique choisie (ex., résistants aux médicaments (Burns et coll., 2014); $d=0,47$ pour les symptômes positifs, $d=0,52$ pour les symptômes généraux), (ii) le type de thérapie (ex., basée sur la formulation de cas (van der Gaag et coll., 2014); $d=0,24$ pour les idées délirantes, $d=0,46$ pour les symptômes positifs), (iii) l'intensité de la thérapie (ex., de faible intensité (Hazell, 2016); $d=0,46$), (iv) issu principal (ex., symptômes négatifs (Lutgens et coll., 2017)), (v) points de temps évalués (ex., post-thérapie (Jauhar et coll., 2014): $d=-0,33$ pour les symptômes psychotiques globaux ; améliorations aux suivis (Sarin et coll., 2011): symptômes positifs ($d=1,01$), négatifs ($d=0,2$) et généraux ($d=0,21$)) ou (vi) groupe de comparaison (ex., contrôle actif (Turner et coll., 2014) $d=0,16$). Il est à noter qu'il existe peu d'études sur les effets des interventions psychosociales recommandées, telles que la TCC, sur les mesures non-symptomatiques comme la qualité de vie (Laws et coll., 2018; Puolakka et Pitkänen, 2019; Valiente et coll., 2019). Globalement, la plupart des études ont montré que la TCCp était au mieux modérément efficace pour améliorer les symptômes psychotiques et les domaines du bien-être; les effets, cependant, semblent plus lors des comparaisons à plus long terme au fil des suivis (Avasthi et coll., 2020; Burns et coll., 2014; Hazell, 2016; Sarin et coll., 2011; Turner et coll., 2014; van der Gaag et coll., 2014). Ainsi, pour plusieurs patients ayant une SRT, les traitements recommandés par les lignes directrices ne sont pas suffisants pour traiter les HAV suscitant une détresse importante et ainsi les mener vers une meilleure qualité de vie (Thomas et coll., 2011).

Au-delà des limites méthodologiques, alors que plusieurs essais ont montré que la TCCp est efficace pour réduire les symptômes psychotiques, jusqu'à 50% des patients ne répondent pas à cette approche (Thomas et coll., 2011). La TCCp générique peut être trop structurée et standardisée pour aider pleinement l'hétérogénéité des patients atteints de schizophrénie de manière personnalisée (Dilbaz et CONTINUUM Treatment Group, 2015). Plusieurs limites de la TCCp actuelle ont été stipulées en raison de son manque d'efficacité pour les voix (Smailes et coll., 2015). Par exemple, les interventions actuelles traitent généralement les HAV comme une expérience relativement homogène en termes de processus cognitifs sous-jacents (Smailes et coll., 2015). Bien que le modèle cognitif (ex., les croyances sur le pouvoir de la voix) ait donné lieu à des thérapies pour les voix (Chadwick et Birchwood, 1994), il y a eu des progrès thérapeutiques limités au-delà de la dimension du pouvoir de la voix, alors que seul un sous-groupe d'entendeurs de voix semble

percevoir leur voix de cette manière (Hayward, Berry, et coll., 2014). Des conceptualisations plus larges ont été suggérées pour les entendeurs de voix lorsque ce contenu n'est pas la préoccupation principale (Hayward, Berry, et coll., 2014). La TCC peut être trop axée sur le changement de croyances, ce qui justifie la recherche d'approches psychologiques alternatives. Il convient de noter que, alors que les TCCp ont considéré la détresse principalement comme une conséquence des HAV et devant être traitée en intervenant sur la manière dont les voix sont évaluées et traitées, la relation entre les HAV, la détresse liée à la voix et la détresse émotionnelle sont complexes et difficiles à départager les unes des autres (Fielding-Smith, 2015). Une autre variable, telle que les expériences de soi, peut même sous-tendre l'émergence à la fois d'expériences d'entendre des voix et de détresse psychologique (Fielding-Smith, 2015). Considérer l'implication des expériences de soi (« sense of self ») peut être une manière de conceptualiser des manières plus larges d'interconnecter les expériences hallucinatoires avec la détresse, plutôt que d'être simplement un critère d'adaptation (Fielding-Smith, 2015). Ces représentations de soi concernent divers aspects des relations des individus avec le monde extérieur et avec eux-mêmes, y compris les représentations du soi « réel », « idéal », « devrait être » et « possible » (Markus et Wurf, 1987). Ils ont considérés comme étant des construits dynamiquement créés par une interaction mutuelle constante entre le soi et le monde social (Markus et Wurf, 1987). Bien que de nombreuses études au sein de la thérapie cognitivo-comportementale traditionnelle aient examiné l'association entre les voix et des éléments de l'expérience de soi tels que l'estime de soi, peu ont tenté d'intégrer pleinement toutes ces construits (Beck et coll., 2009; Bentall et David, 2003; Bentall et coll., 1994; Chadwick, 2003, 2006). Une telle approche thérapeutique axée sur la personne et sur l'expérience de soi peut présenter certains avantages (Fielding-Smith, 2015). Comme suggéré par Fielding-Smith (2015), si les perturbations de l'expérience de soi représentent vraiment la vulnérabilité fondamentale sous-jacente aux expériences psychotiques (ex., voix), cibler l'expérience de soi peut avoir des effets plus larges s'étendant à d'autres symptômes associés aux HAV (ex., paranoïa, symptômes négatifs, anxiété). De plus, viser des expériences personnelles peut être un moyen alternatif, moins confrontant, pour diminuer la détresse (Fielding-Smith, 2015).

Ainsi, il y a le développement d'interventions distinctes pour les HAV qui se sont moins concentrer sur le changement de pensées erronées comme dans les TCC génériques, et ont intégré des méthodes thérapeutiques supplémentaires pour mettre en évidence différentes composantes du schéma, les modes de relation avec soi, la régulation émotionnelle et les relations interpersonnelles

(Tai et Turkington, 2009). Alors que plusieurs de ces progrès peuvent également être placés sous l'égide de la TCC, tout en reflétant d'autres influences, le mouvement a consisté à consolider davantage les méthodes de travail avec les voix dans le contexte plus large de la perception de soi, des relations avec les autres et des récits de soi qui comprennent les expériences de vie (Thomas et coll., 2014). Ces interventions comprennent, entre autres, « *AVATAR Therapy* » (Craig et coll., 2018; Leff et coll., 2013), « *Cognitive Therapy for Command Hallucinations* » (Birchwood et coll., 2014), « *Treatment of Resistant Command Hallucinations* » (TORCH; (Shawyer et coll., 2012)), « *Relating therapy* » (Hayward, Berry, et coll., 2014)), et « *self-help CBT for voices* » (CBTv; (Hazell et coll., 2018)). Or, une recension systématique des écrits par Lincoln et Peters (2019) incluant 12 essais sur ces types d'interventions a rapporté des tailles d'effet supérieures à 0,4 pour les symptômes psychotiques après le traitement et plusieurs effets de large magnitude, indiquant une tendance à des effets plus élevés par rapport aux effets faibles à modérées trouvée pour la TCCp générique (Jauhar et coll., 2014; Wykes et coll., 2007). En outre, la TCC générique peut ne pas être une intervention suffisamment expérientielle pour permettre le changement. L'inclusion d'éléments expérientiels intégrés dans la thérapie pour faciliter le changement cognitif et émotionnel est susceptible d'être utile et de permettre un changement dans la relation avec les voix et les autres personnes dans leur monde social (Hayward, Strauss, et coll., 2014). Par conséquent, des approches alternatives intégrant ces notions ont vu le jour. De plus, les nouveaux développements dans les approches cognitivo-comportementales pour la schizophrénie incluent l'administration de la TCCp en combinaison avec une autre approche psychosociale dans le but d'améliorer les résultats du traitement ciblé (Dickerson et Lehman, 2011). Offrir de telles fusions a l'avantage de se concentrer sur plus d'un objectif thérapeutique à la fois et pourrait donc mieux être généralisé à d'autres aspects de la vie des patients (Lecomte et coll., 2014). Ces interventions complémentaires supplémentaires pour les voix devraient se concentrer davantage sur les processus spécifiques aux HAV (Thomas et coll., 2014), tels que les dimensions interpersonnelles et émotionnelles des voix, et devraient inclure des éléments expérientiels intégrés dans la thérapie.

Or, en examinant davantage sur les processus thérapeutiques des TCCp générique, il est à noter que les approches thérapeutiques développées pour les voix sont principalement dérivées de l'extension des méthodes de thérapie développées pour les troubles anxieux et dépressifs plutôt que d'être guidées par la recherche sur les processus impliqués dans les voix elles-mêmes, qui peut mieux guider la thérapie (Hayward, Strauss, et coll., 2014). Il est à noter que les racines des

interventions psychologiques dans les approches de thérapie cognitive pour les troubles émotionnels ont signifié que les résultats thérapeutiques pour les voix ont été étudiés le plus largement en relation avec les conséquences émotionnelles des HAV (ex., la détresse et la dépression liées à la voix), plutôt que des processus plus larges associés aux voix, comme la relation entretenue avec les voix (Hayward, Strauss, et coll., 2014).

Thérapies relationnelles

Il y a eu un changement de conceptualisation d'une voix étant vue comme un stimulus sensoriel sur lequel l'entendeur de voix a des croyances vers une voix étant vue comme étant un stimulus ressemblant à une personne avec lequel la personne a une relation (Hayward et coll., 2011). Cela semble approprié étant donné que les entendeurs de voix personnifient généralement leur voix (McCarthy-Jones et coll., 2014), leur attribuent des noms et développent souvent des relations étroites avec eux comme s'ils étaient de vraies personnes (Chin et coll., 2009). Cela peut compléter les modèles cognitifs existants, tout en étant cohérent avec les travaux préconisés par Romme et Escher (2010) et le *Hearing Voices Network* dirigé par des entendeurs de voix (May et Longden, 2010) pour aider les personnes à mieux comprendre leur expérience d'HAV et à trouver différentes façons de s'y rapporter. Par conséquent, un nombre croissant de travaux cliniques sur les HAV se sont concentrés sur la relation interpersonnelle entre l'entendeur de voix et la voix et visent à modifier la relation entre ceux-ci (Gilbert et coll., 2001; Hayward et coll., 2011; Hayward et Fuller, 2010). L'un des modèles thérapeutiques émergents les plus récents conceptualise les voix dans un cadre relationnel explicitement «interpersonnel» (Hayward, Berry, et coll., 2014). La prémisse de ce modèle est que des changements positifs dans la relation entre les patients et leurs voix peuvent diminuer la fréquence, l'intensité et le niveau de détresse et finalement mener vers des issues plus favorables. Rosen et coll. (2015) ont constaté que lorsque les HAV sont vécus comme ayant des identités distinctes de soi, les patients avaient souvent un plus grand sentiment de contrôle sur leurs voix. Au fur et à mesure que la personnification se cristallisait et que les patients s'engageaient activement avec leurs voix, ils se sentaient généralement mieux en mesure de les influencer. Les patients ont décrit la relation avec les voix comme étant dynamique et ayant des caractéristiques qui changent au fil du temps, suggérant que la relation entre l'entendeurs de voix et la voix est souple et potentiellement sensible aux interventions ciblant cette dynamique relationnelle. Des

résultats antérieurs ont également suggéré que les entendeurs de voix peuvent avoir des relations stables ou évolutives avec leur voix au fil du temps (Beavan, 2011), tandis que Hartigan et coll. (2014) n'ont trouvé aucun changement dans les relations des patients avec leurs voix sans interventions ciblées. Une étude qualitative de Hayward et coll. (2015) a approfondi la manière dont les relations avec les voix évoluent dans le temps. À travers quatre thèmes, les entendeurs de voix décrivent un parcours qui commence lors de stress continus importants (« stress difficiles au début et en cours »), auquel ils peuvent répondre à la fois par l'acceptation et/ou la résistance (« différentes manières d'être avec les voix ») et a un parcours idiosyncratique variable qui peut être interrompu ou accepté comme constant (« expérience changeante des voix »), et qui est influencé par « la valeur de la conversation » en (i) parlant avec des voix dans un cadre relationnel (soi et voix) et (ii) parler des voix.

Plusieurs thérapies de divers auteurs (ex., (Corstens et coll., 2012; Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Hayward et coll., 2017; Hayward et coll., 2009; Leff et coll., 2013)) sont allés plus loin pour s'engager explicitement avec les voix et adopter l'aspect communicatif de l'expérience entendre des voix, qui est considéré comme essentiel pour changer la relation entre l'entendeur de voix et leurs voix. Ces développements contemporains ont donc été développés pour inclure l'aspect communicatif de l'expérience d'entendre des voix et modifier la façon dont les patients réagissent aux voix persécutrices. Notamment, ces thérapies utilisent différentes techniques (ex., jeu de rôle avec le thérapeute, travail sur chaise vide) pour permettre aux patients de s'engager avec leur voix tout en augmentant à la fois la conscience et la compréhension de leur expérience. Ces approches sont basées sur des preuves que le maintien d'un dialogue direct avec les voix peut conduire au développement d'une relation plus constructive avec celles-ci et augmenter le sentiment de contrôle (Corstens et coll., 2012). Par exemple, dans certaines branches de thérapie basé sur le « *Acceptance and Commitment Therapy* » (ACT), l'exercice prenez votre esprit pour une promenade (« *take your mind for a walk* ») a été adapté pour devenir prendre votre voix pour une promenade (« *take your voice for a walk* »), dans lequel le thérapeute reproduit maintenant le contenu de la voix du patient. Cela permet au thérapeute d'observer comment le patient réagit lorsqu'il entend ses HAV et permet au patient de pratiquer sa réaction souhaitée tout en vivant l'expérience d'entendre ses voix (Shawyer et coll., 2012; Shawyer et coll., 2017), pour améliorer la santé mentale et les compétences sociales de l'entendeur de voix, tout en réduisant ses préoccupations et sa détresse par rapport aux HAV. « *Talking with voices* » (Corstens et coll., 2012)

est une approche relationnelle qui met l'accent sur l'importance de comprendre les voix (et les relations entre les voix) dans le contexte biographique de la personne. Les voix sont comprises comme le reflet d'un conflit dans l'histoire de la vie d'une personne, un conflit qui se manifeste dans la voix que la personne entend. L'approche implique un « animateur » engageant un dialogue avec la ou les voix, posant des questions directes dont les réponses sont relayées via l'entendeur de voix (Pradhan et coll., 2016). Une autre thérapie, « *Relating Therapy* », a été développée sur la base des concepts de la théorie de la relation de Birtchnell et du modèle de TCC interpersonnelle des HAV de Birchwood (Hayward et coll., 2017). Les théories sont basées sur le concept que les relations avec les autres sont basées sur deux axes comprenant le pouvoir et la proximité. Par rapport aux HAV, la détresse qu'elles provoquent peut être directement liée à l'importance que le patient accorde aux voix, au degré d'intimité (proximité) et à sa perception du pouvoir que les voix entretiennent sur lui (Sorrell et coll., 2009). Cette thérapie incorpore une version modifiée de l'exercice de la chaise vide, dans laquelle un dialogue est établi entre le patient, le thérapeute et la chaise vide, qui représente maintenant la voix ou la connaissance avec laquelle le patient veut améliorer sa relation (Deamer et Hayward, 2018; Hayward et coll., 2017; Hayward et coll., 2009; Paulik et coll., 2013). Ces processus amènent les propos de la voix dans la pièce et mettent l'accent sur le rôle de l'entendeur de voix dans la relation. Un objectif clé de ce travail peut être d'explorer des réponses alternatives aux voix qui permettent au patient de sortir des modèles de réponse réciproque automatique. L'entendeur de voix peut chercher à défendre son droit à être traité avec plus de respect, tenter de clarifier les motivations de la voix et explorer des moyens de demander à la voix de justifier certaines de ses affirmations et allégations (May et Longden, 2010). Pour interrompre des patrons d'interactions hostiles réciproque avec les voix, la personne peut également explorer l'adoption de réponses différentes, telles que répondre à un contenu négatif avec convivialité. Les approches axées sur la compassion ont été d'autres types de thérapie avec une composante relationnelle directe avec les voix qui ont été développées. Celles-ci sont basées sur la théorie selon laquelle les entendeurs de voix entretiennent souvent des relations de subordonnés craintifs avec des voix qu'ils considèrent comme dominantes et hostiles. Dans cette thérapie, l'objectif est de transformer le système de motivation en un système lié à la prise en charge sociale, au soutien, à la sécurité et à la compassion. Pour ce faire, un jeu de rôle avec des exercices sur chaise peut être utilisé. Le patient est alors invité à s'asseoir dans une chaise représentant la

voix hostile et dans une autre chaise représentant le « moi compatissant », et à entrer en dialogue avec cette voix en répondant avec compassion à la voix (Heriot-Maitland et coll., 2019).

Dans l'ensemble, ces approches permettent l'exploration de modèles au sein de l'histoire relationnelle des entendeurs de voix (ex., les modèles de pouvoir et de proximité). Ils peuvent ainsi améliorer la relation avec leur voix et diminuer de manière significative les émotions négatives tout en prenant simultanément le contrôle de leurs expériences en s'engageant activement et en affirmant des limites avec leur voix (Hayward et Fuller, 2010; Jackson et coll., 2011). Alors qu'il est crucial d'offrir des interventions à un bon moment dans la vie d'un entendeur de voix, il est intéressant d'examiner comment, pourquoi et quels types de changements surviennent à la suite de telles interventions relationnelles. Par exemple, Deamer et Hayward (2018) ont examiné les récits narratifs sous plusieurs angles après leur « *Relational Therapy* ». Parmi les thèmes qui ont été trouvés, l'un était lié à « l'impact du changement », avec des changements concernant la relation avec les voix (ex, distanciation à l'engagement affirmatif), l'acceptation des voix (ex., vivre avec les voix au lieu de les éradiquer), la recherche d'indépendance, les relations sociales, l'espoir et la possibilité de changement, et surtout, la santé mentale et les perceptions de soi (ex., l'amélioration de l'image de soi/de l'auto-efficacité). Comprendre les voix dans des cadres relationnels génère donc des possibilités thérapeutiques d'au moins 3 manières : changer directement les relations avec les voix, se désengager des relations avec les voix, changer les relations avec soi et les autres (Hayward, Strauss, et coll., 2014). Il est à noter que le phénomène d'entendre des voix est très hétérogènes, et donc la meilleure approche pour réduire la détresse peut être très différente d'un patient à l'autre (Smailes et coll., 2015). Par exemple, certains patients peuvent vouloir acquérir de meilleures stratégies pour confronter leurs voix et développer leur assurance, tandis que d'autres peuvent vouloir s'en débarrasser complètement, ou même simplement développer une meilleure relation avec eux. Par conséquent, ces thérapies nécessitent une grande flexibilité de la part du thérapeute, et la variation dans la façon dont elles sont dispensées peut être importante. Pour cette raison, il est essentiel de procéder à des analyses pour établir ce qui se dégage exactement du dialogue entre les patients et leurs voix (c'est-à-dire mis en scène par le thérapeute avec des jeux de rôle), permettant ainsi une enquête approfondie sur l'implication des différents processus thérapeutiques. Bien que l'efficacité de ces interventions ait commencé à être étudiée et suggère plusieurs avantages pour les patients, la recherche sur leur efficacité en est encore à ses débuts. Par conséquent, la recherche est largement basée sur les données des rapports de cas et les données

pilotes. De plus, les thérapies ont été principalement comparées au traitement habituel et non à d'autres interventions fondées sur des preuves. En outre, une limitation importante pourrait être le manque de relation plus tangible avec leur voix, ce qui signifie que les patients ne sont pas en relation directe avec leur voix (ou leur persécuteur). Typiquement, les patients doivent imaginer leur persécuteur et rapporter le contenu des voix à leur thérapeute. Ainsi, il n'est pas conçu pour susciter des émotions fortes et montrer aux patients comment les gérer pendant les séances de thérapie. De plus, établir une communication avec une entité invisible est difficile tant pour le patient que pour le thérapeute. L'efficacité du traitement peut être renforcée en utilisant une approche thérapeutique avec une forte dimension expérientielle directe pour la régulation des émotions dans un cadre sécurisé.

→Conclusion de la section

Pour conclure, plusieurs interventions psychologiques ont été développées au cours des dernières décennies. La TCCp, qui comprend un ensemble d'interventions, est la plus largement étudiée, fondée sur des données probantes et recommandée dans les lignes directrices pour les symptômes psychotiques. À ce jour, la TCCp reste une boîte noire, alors qu'on ne sait toujours pas quels composants/processus thérapeutiques particuliers sont les plus utiles pour permettre le changement. Les TCCp génériques ont été insuffisants et seul un effet faible à modéré peut être attendu. De plus, de nombreux patients ne répondront probablement pas à une telle intervention axée principalement sur le changement de croyances. En gardant à l'esprit l'hétérogénéité de présentation des patients atteints de schizophrénie, il est à noter qu'une seule intervention, c'est-à-dire « Le traitement », est peu susceptible d'exister. Au lieu de cela, des approches plus personnalisées axées sur les éléments clés que les patients souhaitent cibler devraient être privilégiées. De plus, les stratégies devraient viser à distinguer les sous-types de patients, car tous ne répondront pas de la même manière à une intervention. L'objectif principal ici est que les interventions devraient aller au-delà de l'approche unique. Compte tenu de ces effets thérapeutiques modestes et de l'impact limité de la thérapie sur la détresse, les chercheurs ont suggéré que le développement d'interventions devrait être davantage guidé par la recherche sur les processus spécifiques d'entendre des voix (Thomas et coll., 2014). À cet égard, les interventions relationnelles se sont révélées prometteuses dans cette voie pour pallier les limites de la TCC générique et potentiellement améliorer l'efficacité. Néanmoins, ces thérapies contemporaines manquent encore d'une dimension expérientielle lors de la conversation

avec la voix, ce qui peut ainsi ne pas permettre aux patients de construire des émotions fortes et d'apprendre à les gérer pendant la thérapie. En théorie, l'efficacité du traitement peut être renforcée par l'utilisation d'une approche thérapeutique à forte dimension expérientielle (ex., en intégrant la réalité virtuelle (RV)).

Thérapies basées sur la réalité virtuelle

Longtemps après le début du 20^{ème} siècle et la révolution psychanalytique dans la compréhension du comportement humain, et après les approches cognitivo-comportementales qui ont conquis la psychologie dans les années 60, le 21^{ème} siècle observe une nouvelle tendance qui est déjà avant toutes les formes conventionnelles de traitement en santé mentale, soit avec la fusion entre la technologie et les psychothérapies (Grochowska et coll., 2019). La RV n'est plus un outil à utiliser pour le pur divertissement. Il s'agit d'une technologie qui s'est implantée et a enrichi de multiples domaines scientifiques, notamment les traitements psychologiques, et est devenue une partie intégrante de notre réalité quotidienne. En effet, la RV est un exemple illustratif de la façon dont le potentiel des approches traditionnelles peut être amélioré. La RV est définie comme un environnement généré par ordinateur utilisant des stimuli sensoriels dans lequel une personne peut explorer et interagir (Baus et Bouchard, 2014). L'environnement peut être affiché sur un écran d'ordinateur général, ou un visiocasque (« *Head-mounted display* »). Les environnements de RV sont généralement conçus pour ressembler à des situations de la vie réelle et peuvent être étendus avec des stimuli spécifiques pour provoquer des symptômes, comme des objets et des humains virtuels appelés avatars (Bombari et coll., 2015). Ces environnements virtuels offrent donc la possibilité d'immerger les patients dans un environnement réaliste et dynamique, mais standardisé et contrôlé. La VR présente trois caractéristiques de base : le sentiment de présence, l'immersion et l'interaction. Le sentiment de présence est le sentiment d'être présent, comme faire partie de l'environnement virtuel (Slater, 2004). Il y a plusieurs significations différentes et même des points de vue philosophiques associés au concept de présence. Une revue de Draper et coll. (1998) définit la « présence expérientielle » comme « un état mental dans lequel un utilisateur se sent physiquement présent dans l'environnement informatisé ». C'est une façon d'exprimer l'opinion commune selon laquelle la présence est le sentiment d'« être là » dans l'environnement virtuel ou,

de la même manière, le sentiment d'être à l'endroit représenté par la RV plutôt que dans le lieu physique réel où le corps du participant est réellement situé (Barfield, 1993). Une idée très similaire est exprimée par Lombard et Ditton (1997) qui qualifient la présence d'« illusion perceptive de non-médiation », de sorte que le participant a le sentiment d'opérer directement dans le monde représenté par la technologie et perd la conscience de la technologie. Intégrant le sens de la présence, l'immersion est l'existence d'un contexte sensoriel, ce qui signifie que la réalité est également vécue par le système sensoriel (ex., la vision et l'audition), créant l'illusion d'être dans un autre endroit. La RV peut être classée comme immersive ou non immersive en raison du sentiment de présence qu'elle procure. Des dispositifs multisensoriels tels que des visiocasques (« *Head-mounted display* »), des trackers ou des gants électroniques sont nécessaires pour capturer les mouvements et les comportements afin de transporter l'utilisateur vers le domaine d'application, dans une expérience immersive. Cet ensemble génère le troisième aspect central du RV, soit l'interaction. Elle est liée à la capacité de l'ordinateur à détecter les actions de l'utilisateur et à réagir en temps réel, en répondant aux commandes données par l'utilisateur et en modifiant l'environnement. Les possibilités créatives sont illimitées, similaires au monde réel ou simplement synthétiques, les environnements virtuels offrant des situations manipulées et sûres pour obtenir des résultats souvent impossibles dans un contexte réel (Ignácio et coll., 2015).

Les environnements virtuels sont de plus en plus utilisés dans les milieux thérapeutiques psychiatriques pour faciliter l'exposition virtuelle en thérapie comportementale (Meyerbröker et coll., 2010; Opris et coll., 2012). Dans ce cadre, l'environnement virtuel est conçu pour provoquer des symptômes psychiatriques comme la peur et le stress, après quoi une extinction progressive peut suivre. Généralement, les techniques de RV sont basées sur des principes similaires à ceux utilisés dans les approches cognitivo-comportementales traditionnelles d'exposition ; cependant, ils augmentent également la possibilité de transférer l'apprentissage obtenu lors des séances de RV dans la vie quotidienne des patients. Ces interventions permettent la manipulation de l'environnement virtuel et peuvent être utilisées pour recréer des déclencheurs environnementaux personnalisés qui suscitent la détresse chez les patients ayant des problèmes de santé mentale, leur permettant ainsi d'apprendre à mieux gérer leurs difficultés en temps réel (Fernández-Alvarez et coll., 2019; Rizzo et Kim, 2005). Bien que les approches basées sur la RV présentent des coûts de traitements supplémentaires et peuvent conduire à des cybermalaises chez certains patients (Rebenitsch et Owen, 2016; Rizzo et Kim, 2005), les études ont néanmoins montré le large éventail

d'avantages de son utilisation, à savoir un impact écologique réduit, un traitement personnalisé, un haut niveau de contrôle sur les paramètres d'exposition, et une meilleure acceptabilité et adhésion au traitement (Fernández-Alvarez et coll., 2019; Fernandez-Alvarez et coll., 2019; Riva, 2005; Rizzo et Kim, 2005) comparativement aux interventions d'exposition. Des traitements basés sur la RV ont été développés pour de nombreuses psychopathologies, en particulier pour les troubles liés à l'anxiété, ainsi que pour les troubles du développement, les troubles mentaux sévères et les troubles neurocognitifs (Park et coll., 2019; Valmaggia et coll., 2016). Comme le domaine est relativement nouveau, bon nombre de ces études ont des problèmes méthodologiques (ex., petite taille d'échantillon, nombre limité d'essais randomisés avec des méthodologies solides). Les troubles anxieux, en particulier les phobies spécifiques (ex., peur de l'avion, peur des hauteurs), sont devenus typiques dans la mise en œuvre de la RV, car l'exposition est indéniablement un élément clé qui doit être abordé dans ces troubles (Morina et coll., 2015; Opris et coll., 2012; Powers et Emmelkamp, 2008; Wiederhold et Riva, 2019). Il existe 2 modèles théoriques prédominants liés à l'apprentissage, ce qui peut expliquer comment la thérapie d'exposition réduit l'anxiété (Abramowitz, 2013): la théorie du traitement émotionnel (« *emotional processing theory* ») (Foa et coll., 2006; Foa et Kozak, 1986) et le modèle d'apprentissage inhibiteur (« *inhibitory learning model* ») (Craske et coll., 2008). Les deux théories prétendent que l'exposition permet aux patients d'apprendre des informations correctives sur un stimulus redouté. Dans les interventions basées sur la RV, le sentiment de présence ou le sentiment d'être là a été considéré comme le principal mécanisme qui conduit à l'expérience de l'anxiété (Slater et coll., 1998; Wiederhold et Wiederhold, 2005). En ce sens, le sentiment de présence ressenti en RV offre l'opportunité d'immerger les patients dans leurs stimuli redoutés dans l'environnement virtuel, qui est personnalisé pour correspondre à des aspects spécifiques de leur peur (Krijn et coll., 2004; Lindner et coll., 2017). Parallèlement, les troubles liés au traumatisme et au stress (ex., trouble de stress post-traumatique) peuvent se développer en expérimentant directement, en étant témoin ou en répétant l'exposition à des éléments aversifs d'un événement traumatisant (ex., un combat, une agression sexuelle). Bien que beaucoup fassent preuve de résilience après l'exposition, jusqu'à un tiers des personnes confrontées à un événement traumatique développeront par la suite des symptômes post-traumatiques cliniquement pertinents (Cusack et coll., 2016). Il convient de noter que la thérapie par exposition à la RV a une efficacité potentielle dans le traitement du trouble de stress post-traumatique pour différents types de traumatismes et que cette technologie peut

compenser les lacunes de la thérapie d'exposition traditionnelle (c'est-à-dire l'évitement inhérent de la mémoire traumatique) (Botella et coll., 2010; Gerardi et coll., 2010). La RV peut faciliter l'engagement émotionnel des patients lors de l'exposition à des stimuli traumatiques en évitant les symptômes d'évitement et en facilitant le contrôle thérapeutique (Gonçalves et coll., 2012).

Mise à part les troubles anxieux, la RV a été dirigée vers des psychothérapies d'autres troubles psychiatriques. Les troubles du spectre de l'autisme ont suscité de l'intérêt dans le domaine de la RV. La RV a été prometteuses en soutenant l'apprentissage des enfants et des adultes autistes, qui peuvent trouver les interactions sociales difficiles. Plusieurs environnements de RV ont été développés, tels que des cafés virtuels, des écoles ou des entretiens d'embauche (Parsons, 2016). La RV permet le jeu de rôle et la pratique des compétences sans la menace de conséquences réelles (Parsons et Mitchell, 2002). Les personnes atteintes de troubles neurocognitifs (ex., troubles cognitifs légers ou démence) peuvent bénéficier d'interventions basées sur la RV qui favorisent les simulations de l'apprentissage fonctionnel, le transfert des fonctions apprises dans la vie quotidienne et la relaxation (Kim et coll., 2019). Plusieurs efforts se sont aussi concentrés sur les comportements addictifs, tels que le tabagisme, le jeu et la consommation d'alcool, ainsi que sur les troubles de l'alimentation, tels que les crises de boulimie et la boulimie nerveuse. Le *craving* est un facteur diagnostique important dans les troubles liés à l'utilisation de substances ainsi qu'un prédicteur de rechute (American Psychiatric Association, 2013; Galloway et coll., 2009; Paliwal et coll., 2008). Par exemple, la RV peut ainsi induire une envie subjective et physiologique de fumer, et des premiers résultats, quoique mitigées, ont montré la promesse d'une thérapie d'exposition basée sur la RV pour la dépendance à la nicotine et le sevrage tabagique (Choi et coll., 2011; Hone-Blanchet et coll., 2014; Park et coll., 2014; Pericot-Valverde et coll., 2012). Les traitements basés sur la RV pour les symptômes des personnes atteintes de troubles mentaux sévères se sont multipliés ces dernières années. Bien qu'il existe très peu d'études sur les effets de la RV pour les personnes souffrant de troubles de l'humeur (Gould et coll., 2001; Shah et coll., 2015), cet outil innovant peut néanmoins être utilisé pour dispenser une psychoéducation et pour induire la relaxation et améliorer les émotions positives (Lindner et coll., 2019). De plus, les scénarios de RV ont été utilisés pour traiter les symptômes d'autres troubles mentaux graves tels que la schizophrénie en permettant aux patients de pratiquer des compétences sociales (ex., formation professionnelle) et d'apprendre à faire face à la détresse associée aux symptômes psychotiques (Maples-Keller et coll., 2017; Rus-Calafell et coll., 2018). D'autant plus, la RV peut montrer un

potentiel pour le traitement de comportements plus déviants tels que les issus liés à la violence dans des échantillons psychiatriques. La RV peut apporter une solution aux lacunes des interventions conventionnelles contre la violence (ex, les cliniciens ne peuvent pas placer les délinquants dans des situations d'exposition in vivo à risque de manière éthique) en permettant aux individus d'être immergés dans des simulations virtuelles d'événements de la vie réelle sous le contrôle du clinicien (Hubal et coll., 2008; Rovira et coll., 2009). En particulier, la RV semble être une possibilité unique d'exposer les délinquants et d'acquérir des compétences d'adaptation dans des environnements virtuels capables de susciter un comportement d'agression sans mettre les autres en danger (Fromberger et coll., 2018). En suscitant de fortes réactions, les environnements VR peuvent faciliter le traitement de la colère et de l'impulsivité (Brinkman et coll., 2011). Les scénarios de stress peuvent permettre aux individus de développer des compétences d'autorégulation et d'améliorer les traitements d'exposition pour gérer l'expression d'une colère désinhibée et réduire les problèmes d'inhibition (Miyahira et coll., 2010). De manière marquée, l'instabilité émotionnelle et l'impulsivité comportementale, entre autres, sont également observées dans de nombreuses populations à risque telles que celles souffrant de troubles psychiatriques (ex., le trouble de stress post-traumatique, les troubles de la personnalité et les maladies mentales graves), qui un risque élevé de violence par rapport à la population générale (Amoo et Fatoye, 2010; Volavka, 2013).

Dans l'ensemble, les thérapies basées sur la RV semblent avoir une efficacité comparable à celle des interventions équivalentes traditionnelles. Avec la mise en garde concernant la qualité des études, l'efficacité du traitement a été montrée dans plusieurs méta-analyses comme étant modérée à grande, principalement pour les troubles anxieux (Opris et coll., 2012), avec des preuves que les effets bénéfiques se transfèrent au monde réel (Morina et coll., 2015). Lorsque des suivis à long terme ont été inclus, il a été montré que les effets du traitement pour ces thérapies à court terme persistent sur un certain nombre d'années (Wiederhold et Riva, 2019). Ainsi l'émergence de la RV en psychothérapie peut répondre à un besoin clinique fondamental. Cet outil a montré plusieurs avantages notables pour optimiser les psychothérapies, notamment sa polyvalence, son haut niveau de contrôle des paramètres d'exposition, son acceptabilité ainsi que l'adhésion au traitement (Fernández-Alvarez et coll., 2019; Fernandez-Alvarez et coll., 2019; Riva, 2005; Rizzo et Kim, 2005). Les approches utilisant la RV sont généralement basées sur des techniques cognitivo-comportementales traditionnelles et, de plus, en raison de leur composante plus expérientielle, elles peuvent augmenter la probabilité de transférer les apprentissages lors des séances de RV dans la

vie quotidienne des patients (Fernández-Alvarez et coll., 2019). La RV peut être utile pour permettre aux patients de revivre des moments et d'explorer des événements difficiles qui ne peuvent pas être facilement ou éthiquement explorés dans la vie réelle dans le but d'apprendre comment réagir/se comporter dans des circonstances spécifiques (Botella et coll., 2004). L'utilisation de la RV est particulièrement utile dans le cas de la schizophrénie pour le traitement des HAV, car une simple exposition est difficile en raison de la composante invisible des voix. Il est par conséquent possible d'enrichir les approches psychologiques actuelles en permettant aux patients d'être directement exposés de manière personnalisée à leurs voix anxiogènes via la RV.

Réalité virtuelle, schizophrénie & symptomatologie

À mesure que de nouvelles techniques et technologies émergent, l'approche thérapeutique de la schizophrénie évolue en termes de forme et de contenu de l'évaluation et du traitement (Ignácio et coll., 2015). Les deux dernières décennies ont vu une augmentation exponentielle des publications sur l'utilisation de la RV en santé mentale (Valmaggia et coll., 2016), et des études récentes utilisant la RV pour les troubles psychotiques suggèrent que l'utilisation de la RV peut être utile pour recréer des événements sociaux dans un environnement de laboratoire, pour améliorer la compréhension de la psychose, pour évaluer les symptômes psychotiques ou pour traiter ces troubles (Freeman, 2008; Valmaggia et coll., 2016; Veling et coll., 2014). La revue de Rus-Calafell et coll. (2018) a identifié plusieurs études sur l'utilisation de la RV dans le traitement de la psychose. La RV a ainsi été appliquée comme traitement d'appoint dans la remédiation cognitive (Chan et coll., 2008; Tsang et Man, 2013); pour améliorer les compétences en entretien d'embauche (Smith et al. 2015) et les compétences sociales (Park et coll., 2011; Rus-Calafell et coll., 2013); et pour les comportements cognitifs (Freeman et coll., 2016; Gega et coll., 2013; Leff et coll., 2013). Concernant les symptômes psychotiques, certaines études ont cherché à étudier l'utilisation de la thérapie assistée par RV pour la paranoïa et à traiter les personnes souffrant d'HAV.

Freeman et coll. (2016) prévoyait d'établir l'utilisation thérapeutique potentielle de la RV pour les délires. Ils ont développé une intervention pour les patients souffrant d'un délire de persécution et mené une étude de validation de concept. Dans cette étude pilote dans lequel 30 patients souffrant de délires de persécution ont été randomisés pour recevoir une thérapie cognitive en RV ou une exposition en RV, les patients ont été immergés dans des environnements de RV (c'est-à-dire un

scénario de train et d'ascenseur) avec des conseils psychologiques fournis par un thérapeute. Par rapport à l'exposition seule, la thérapie cognitive en RV a conduit à des réductions importantes de la conviction délirante (d de Cohen (d)=1,3) et de la détresse dans la vie réelle (d =0,8). De plus, un essai contrôlé randomisé de Pot-Kolder et coll. (2018) comprenant 116 patients atteints de troubles psychotiques assignés à une thérapie cognitivo-comportementale ou à une liste d'attente ont montré que la RV produisait d'importantes réductions des idées paranoïaques par rapport à la liste d'attente (d =1,5).

Concernant les HAV, une approche innovante récente a été le développement d'avatars générés par ordinateur qui permettent au thérapeute de jouer le rôle de la voix pour aider l'entendeur de voix à pratiquer plus directement différentes réponses à son expérience (Craig et coll., 2016; Leff et coll., 2014; Leff et coll., 2013). « *AVATAR Therapy* » est une intervention expérientielle et basée sur l'exposition qui permet l'établissement d'un dialogue intime avec la voix (« stimulus anxiogène »). Cette thérapie a été adaptée de manière indépendante de cette équipe initiale en utilisant la RV avec un visiocasque immersif plutôt que la technologie informatisée conventionnelle (ex., écran d'ordinateur) afin d'augmenter le sentiment de présence ainsi que la stimulation de forte émotion. Celle-ci s'intitule la Thérapie assistée par la RV (TRV) (ou communément nommé la Thérapie Avatar (TA)) (du Sert et coll., 2018). À travers ces interventions, les patients sont alors encouragés à engager un dialogue avec leur avatar entièrement animé par le thérapeute. Les principes thérapeutiques, comme la thérapie d'exposition in vivo traditionnelle, consistent à confronter le patient à la situation anxiogène de manière répétitive et progressive pour réduire l'anxiété (Carvalho et coll., 2010; Pallavicini et coll., 2013). Il est encore plus important que l'environnement virtuel suscite des émotions fortes pour activer les structures génératrices d'anxiété et permettre ainsi le changement. Les patients peuvent apprendre à réguler leurs émotions négatives suscitées par la voix persécutrice, à s'affirmer davantage et à renforcer leur estime de soi. Cette intervention permet également aux patients de tester/contester leur mécanisme d'adaptation habituel, tout en étant encouragés à essayer de nouvelles stratégies tout au long de la thérapie. Il est important de noter que cette nouvelle intervention permet aux patients de converser avec leur voix dans le but d'améliorer l'adaptation et de diminuer la détresse ressentie en abordant le pouvoir et le contrôle au sein de ces relations ainsi qu'en modifiant la « relation négative » et les perceptions de soi (Craig et coll., 2016; Leff et coll., 2014). En tant que thérapie expérientielle, celle-ci se concentre principalement sur la façon dont les patients se rapportent à leur voix et y répondent en s'attaquant

à la régulation émotionnelle, en améliorant l'estime de soi et en favorisant l'acceptation plutôt que de remettre directement en question les croyances concernant les voix.

Lors des séances thérapeutiques le thérapeute anime un avatar représentant la voix la plus angoissante du patient à l'aide de techniques préétablies qui évoluent au fil des séances. Par exemple, le thérapeute est chargé de commencer la thérapie avec plus de négativité, en répétant principalement ce que le patient entend habituellement, puis de progresser vers un dialogue plus positif et constructif. En permettant aux patients de s'engager avec leur voix personnifiée en mettant l'accent sur la modification de leur expérience émotionnelle, ils peuvent être en mesure de montrer un changement dans leurs croyances déformées au sujet de leur voix (Craig et coll., 2016). Cette visualisation de l'avatar/de la voix peut faciliter deux processus critiques: (i) la validation de l'expérience et (ii) le flux de dialogue avec la voix à travers les sessions tout en modifiant le type de relation voix-patients (Pradhan et coll., 2016). Après l'étape initiale d'affirmation de soi, l'avatar change progressivement pour devenir plus apaisant/utile. Cela initie une deuxième phase axée sur les questions d'expérience de soi (ex, estime de soi, auto-compassion et identité), ce qui est cohérent avec d'autres approches mettant l'accent sur l'importance des expériences de soi dans le ciblage des voix perturbantes (Mayhew et coll., 2008; van der Gaag et coll., 2012). Cependant, l'impact de ces différentes stratégies sur l'évolution du discours du patient demeure à être évalué en profondeur. Bien que les cibles thérapeutiques aient été identifiées et décrites par (Ward et coll., 2020), aucune analyse n'a encore été faite pour dégager les éléments clés du dialogue entre les patients et leur avatar. De plus, bien que cela ait permis de mieux comprendre la thérapie, les cibles étaient dérivées du manuel et, par conséquent, l'analyse était déductive. En utilisant une méthode inductive et en considérant l'ensemble du dialogue entre le patient et l'avatar, il pourrait être possible d'identifier des processus inattendus qui ne sont pas explicitement décrits dans le manuel (Elo, 2008). Considérant que la thérapie dialogique est très complexe, le thérapeute doit constamment s'adapter au discours des patients. En tant que tels, les patients sont encouragés à apporter leurs propres objectifs et réflexions dans la conversation, ce qui peut rediriger le récit de la séance.

Les résultats du premier essai pilote de Leff et coll. (2013) comparant leur système informatisé au traitement habituel ont montré des effets plus importants de AVATAR Therapy sur les HAV. Leurs résultats ont été étendus dans leur plus grand ECR en simple insu comparant des séances hebdomadaires de « *AVATAR Therapy* » à une thérapie de soutien chez 150 patients présentant des

HAV persécutrices (Craig et coll., 2018). Les résultats ont montré des effets importants de la thérapie sur la détresse associée aux HAV ($d=0,8$) par rapport à la thérapie de soutien. Notre équipe de recherche a comparé indépendamment dans un ECR pilote, notre TRV/TA au traitement habituel dans une population ayant une schizophrénie résistante aux traitements, avec la moitié des patients étant ultra-résistants (du Sert et coll., 2018). Nous avons également trouvé des améliorations significatives de la sévérité des HAV ainsi que des croyances de malveillance, de symptômes dépressifs et de qualité de vie durant le suivi de trois mois. Notamment, nos résultats ont montré que la TRV/TA avait des effets cliniquement significatifs sur les HAV ($d=1,0$) et la détresse associée ($d=1,2$) avec des tailles de l'effet large qui se sont maintenues à 3 mois (du Sert et coll., 2018). Bien que les données soient prometteuses, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de cette intervention nouvelle et innovante afin de vérifier si elle est comparable au traitement recommandé actuellement et afin d'apprendre davantage sur ces cibles thérapeutiques.

→Conclusion de la section

Les environnements virtuels sont devenus un outil puissant en santé mentale (Meyerbröker et coll., 2010; Valmaggia et coll., 2016). La RV a un potentiel élevé pour aider les patients à surmonter leurs problèmes de santé mentale. Les difficultés d'interaction dans le monde réel sont au cœur des problèmes de santé mentale (ex., ayant des *flashbacks* intenses avec des rappels de traumatismes passés dans le trouble de stress post-traumatique, craignant les attaques de personnes en délire de persécution, résistant à l'envie de prendre un autre verre dans les troubles liés à l'utilisation de l'alcool). Par conséquent, le rétablissement concerne penser, réagir et se comporter différemment dans ces situations. Les interventions les plus réussies sont celles qui permettent aux patients d'effectuer de tels changements dans des situations réelles. Avec la RV, les individus peuvent entrer dans des simulations de situations difficiles et être guidés dans les réponses appropriées, sur la base de la meilleure compréhension théorique du trouble spécifique. Les simulations peuvent être classées en difficulté et expérimentées à plusieurs reprises jusqu'à ce que le bon apprentissage soit fait. Des situations problématiques difficiles à trouver dans la vie réelle peuvent être réalisées. De plus, le grand avantage de la RV est que les patients savent qu'un environnement informatique n'est pas réel mais que leur esprit et leur corps se comportent comme s'il était réel ; ainsi, ils seront

beaucoup plus facilement confrontés à des situations difficiles en RV que dans la vraie vie et pourront essayer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'apprentissage peut alors être transféré dans le monde réel. Pour certains troubles, il peut être possible d'éliminer le besoin de toute intervention d'un thérapeute, tandis que pour d'autres troubles, le temps requis par des thérapeutes qualifiés pourrait être considérablement réduit. Ainsi, la RV pourrait contribuer à améliorer l'accès aux traitements psychologiques les plus efficaces (Freeman et coll., 2017). Des traitements basés sur la RV ont été développés pour de nombreuses psychopathologies, en particulier pour les troubles liés à l'anxiété, et pour les troubles du développement, les troubles mentaux sévères et les troubles neurocognitifs (Park et coll., 2019; Valmaggia et coll., 2016). Comme le domaine est relativement nouveau, un bon nombre de ces études ont des problèmes méthodologiques. Néanmoins, plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont été menées pour résumer les preuves de ces interventions utilisant la RV. Avec l'augmentation des articles scientifiques dans le domaine, il devient de la plus haute importance de mettre à jour ces revues, car elles sont fréquemment utilisées par les cliniciens comme ressource pour déterminer les meilleures options de traitement fondées sur des preuves pour leurs patients (Petitti, 2000). D'autant plus, l'une de ces nouvelles approches utilisant la RV, visant particulièrement à traiter les HAV, est la TA/TRV (Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013), qui est allée plus loin pour permettre aux patients de s'engager avec une représentation audiovisuelle de leurs voix persécutrices (un avatar) en temps réel. Les résultats des 2 essais pilotes comparant cette intervention innovatrice au traitement habituel (du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013) ainsi que l'ECR plus large comparant à la thérapie de soutien (Craig et coll., 2018) ont montré des effets plus importants de l'AT sur les HAV. Bien que des données prometteuses aient émergé, d'autres ECR impliquant des échantillons plus importants comparant la TA/TRV à d'autres interventions psychologiques traditionnelles ont été justifiés, en plus d'examiner dans quelle mesure les avantages de la TA/TRV peuvent être étendus en étant combinés avec une autre psychothérapie fondée sur des preuves. De plus, les processus thérapeutiques de cette nouvelle intervention dialogique restent équivoques.

Chapitre 2 – OBJECTIFS

Objectifs généraux

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère et chronique. Les hallucinations auditives verbales (HAV) sont parmi les symptômes inquiétants de la schizophrénie ainsi que parmi les plus prévalents (atteignant près de 80% de cette population). Ce trouble est associé à une panoplie de conséquences médicales, sociales et financières à long terme, non seulement pour les patients, mais aussi pour leurs familles, leurs soignants et la société. Les coûts associés aux hospitalisations, aux traitements et à la perte de productivité entraînent aussi un fardeau économique notable, soit environ 10 milliards de dollars par année au Canada (Kennedy et coll., 2014). La principale raison de ce lourd fardeau est que jusqu'à 30% à 50% des patients atteints de schizophrénie ne répondent pas bien aux antipsychotiques (Meltzer, 1997). Malheureusement, les alternatives de traitement sont très limitées pour cette population souffrante. Afin de potentialiser les traitements pharmacologiques, l'intervention psychologique la plus communément utilisée est la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC), mais ses effets thérapeutiques sont modérés (Naeem et coll., 2015). De plus, seule une minorité d'études testant la TCC dans la schizophrénie ont ciblé spécifiquement les HAV. En conséquence, de nouvelles techniques innovatrices doivent être développées et validées afin d'aider ces patients lorsqu'aucune autre option ne semble disponible. Ce besoin clinique nécessite des innovations rapides.

À cet égard, le traitement de la schizophrénie peut être perfectionné si, en plus du traitement des symptômes, l'accent thérapeutique est mis sur d'autres sphères importantes pour les patients (ex., améliorer l'estime de soi et le fonctionnement, réguler les émotions) (Valiente et coll., 2019). Parmi les interventions personnalisées et basées sur des processus d'intérêts pour le rétablissement, il y a une nouvelle vague d'approches relationnelles qui s'appuient sur la perspective que les HAV sont vécues comme venant d'entités qui ont des identités personnelles et avec lesquelles les entendeurs de voix établissent une relation personnelle (Chin et coll., 2009; Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Hayward et coll., 2015; Hayward et coll., 2011; Leff et coll., 2013). Les thérapies dialogiques (Corstens et coll., 2012; Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Hayward et coll., 2017; Hayward et coll., 2009; Leff et coll., 2013) visent à améliorer la relation entre les entendeurs de voix et leurs HAV en encourageant les interactions affirmatives avec les voix, en négociant de nouvelles façons d'être en relation avec leurs voix et en améliorant la perception de soi (Birchwood et coll., 2002; Chadwick, 2006; Hayward, 2003; Hayward et Fuller, 2010). Avec la montée en

popularité de la réalité virtuelle en santé mentale, la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle (TRV) (ou communément nommé la Thérapie Avatar (TA)), soit une thérapie originale utilisant cette nouvelle interface fut développée. Cette approche, à la fois dialogique et expérientielle, offre une occasion unique d'aider les patients à prendre le contrôle de leur voix en les exposant aux propos menaçants de leur voix et en leur permettant d'expérimenter de nouvelles stratégies pour y répondre. Par rapport à la TCC, la TA/TRV permet d'établir un dialogue intime avec la voix affligeante. Comme les voix des patients (hallucinations) sont des entités invisibles, il est difficile d'établir une relation directe avec elles par des interventions traditionnelles telles que la TCC. Ainsi, la TCC n'est pas construite pour susciter des émotions fortes et pour enseigner aux patients comment les gérer pendant les séances thérapeutiques. Par conséquent, avec la TA/TRV, les patients peuvent apprendre à réguler les fortes émotions négatives suscitées par la voix persécutrice, à être plus affirmatif et à renforcer leur estime de soi.

À travers cette thèse, il sera question de mieux comprendre l'efficacité de ces types d'interventions innovateurs et d'évaluer les thèmes émergents des thérapies en vue de définir leurs processus thérapeutiques.

Pour ce faire la thèse sera séparée en 4 volets distincts, mais reliés.

- i.** En premier lieu et avant d'entamer le vif du sujet qui concerne la TA/TRV, l'état des preuves sur l'efficacité des interventions basées sur la réalité virtuelle pour les troubles psychiatriques et symptômes associés (e.g., régulation des émotions) sera résumé grâce à 2 recensions systématiques des écrits.
- ii.** En second lieu, l'efficacité de la TA/TRV sera évalué grâce à un essai clinique comparant celle-ci à la TCC. L'efficacité d'une intervention combinée, c'est-à-dire la TCC suivi de la TA/TRV sera aussi investigué à travers une preuve de concept.
- iii.** En troisième lieu, l'efficacité de la TA/TRV sera illustrée à l'aide de 2 études de cas ayant montré des bénéfices notables pour les patients. L'un de ceux-ci concerne le premier patient à avoir participé à l'étude et pair aidant du projet. Le deuxième comprend un patient ultra-résistant qui a essayé toutes les options possibles sans effets bénéfiques. Leurs perspectives en tant qu'utilisateur de services illustrera les avantages de la thérapie.

iv. En quatrième lieu, 3 études qualitatives ont permis d'explorer les thèmes émergents durant et après la thérapie. Ceci fera ressortir les processus thérapeutiques de la TA/TRV.

En vue de ces objectifs, une thèse par article a été privilégié. L'objectif de chacun de ces articles et un aperçu de leurs méthodologies utilisées seront présentés ci-dessous. Les procédures utilisées et les résultats qui en découlent seront plus détaillées dans le cadre de chacun des articles, soit dans le chapitre 3.

Objectifs spécifiques par article

i. Preuves sur la réalité virtuelle quant à ses bénéfices thérapeutiques en psychiatrie

Étude/Article 1

Dellazizzo, L., Luigi, M., Potvin, S. & Dumais, A. (2020). Evidence on virtual reality-based therapies for psychiatric disorders: Meta-review of meta-analyses. *Journal of Medical Internet Research*. doi: 10.2196/20889

Les traitements basés sur la RV ont été développés pour de nombreuses psychopathologies, en particulier pour les troubles liés à l'anxiété, ainsi que pour les troubles développementaux, les troubles mentaux sévères et les troubles neurocognitifs (Park et coll., 2019; Valmaggia et coll., 2016). Comme le domaine est relativement nouveau, un bon nombre de ces études ont des problèmes méthodologiques (ex., petite taille d'échantillon, nombre limité d'essais randomisés). Néanmoins, plusieurs méta-analyses ont été menées pour résumer les preuves de ces interventions basées sur la RV. Les méta-analyses sont fréquemment utilisées par les cliniciens comme ressource pour déterminer les meilleures options thérapeutiques pour leurs patients qui sont fondées sur des preuves (Petitti, 2000). Compte tenu du nombre croissant de méta-analyses sur l'efficacité des interventions basées sur la réalité virtuelle pour les troubles psychiatriques, nous avons mené une méta-revue (c'est-à-dire une revue des méta-analyses) pour résumer l'ampleur des effets de la réalité virtuelle pour le traitement de divers troubles mentaux et pour évaluer la qualité des preuves fournies par les méta-analyses. Ceci était dans le but d'aider à créer des recommandations pour l'utilisation d'approches basées sur la réalité virtuelle pour les cliniciens et les décideurs politiques et d'orienter les recherches futures sur de nouvelles interventions en réalité virtuelle.

Ainsi, une recherche a été menée indépendamment par 2 étudiants diplômés sur les bases de données électroniques de PubMed, PsycINFO, Web of Science et Google Scholar, depuis la création de chaque base de données jusqu'en février 2020. Les termes de recherche ont été choisis

pour inclure la réalité virtuelle et les psychothérapies. La syntaxe de recherche a été adaptée à chaque base de données. Seuls les modèles d'études méta-analytiques ont été sélectionnés. Aucun paramètre, date ou restriction géographique n'a été appliqué. Les recherches se sont limitées aux sources en anglais ou en français. Afin de maximiser le nombre de méta-analyses, nous n'avons limité la recherche à aucune population psychiatrique spécifique ni à aucun groupe d'âge. En outre, les évaluations de la qualité des tailles d'effet rapportées dans les méta-analyses ont été réalisées à l'aide d'un ensemble de critères basés sur la liste du système *GRADE* (Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Falck-Ytter, et coll., 2011; Guyatt, Oxman, Kunz, Woodcock, Brozek, Helfand, Alonso-Coello, Glasziou, et coll., 2011; Guyatt, Oxman, Montori, et coll., 2011; Guyatt, Oxman, Vist, et coll., 2011).

Étude/Article 2

Dellazizzo, L., Potvin, S., Bahig, S., & Dumais, A. (2019). A comprehensive review of virtual reality uses for the treatment of violent behaviors: Implications for youth with schizophrenia. *Npj schizophrenia*. doi:10.1038/s41537-019-0079-7

La RV semble offrir une possibilité unique d'exposer les populations à risque de comportements agressifs et d'acquérir des compétences d'adaptation dans des situations virtuelles capables de provoquer un comportement d'agression sans menacer les autres. En même temps, les situations représentées sont sous le contrôle du clinicien. Les environnements virtuels sont devenus un outil puissant en santé mentale (Meyerbröker et coll., 2010; Valmaggia et coll., 2016). En ce qui concerne la violence, la réalité virtuelle fournit un instrument pour étudier les comportements violents sans exposer les individus à une menace réelle et surmonte ainsi les problèmes éthiques qui se posent dans les projets non en réalité virtuelle (Madary et Metzinger, 2016; Spiegel, 2018). L'intégration de la réalité virtuelle dans le traitement offre aux praticiens plus d'options menant à un plus grand succès avec des groupes spécifiques difficiles à traiter (Ticknor et Tillinghast, 2011). Cependant, des études limitées ont exploré l'utilisation de la RV pour gérer et traiter les issues liées à l'agressivité et aucune, à notre connaissance, n'a été menée spécifiquement dans la schizophrénie. Pour cette raison, la portée principale de cet article est d'abord d'examiner les articles scientifiques

disponibles concernant les interventions utilisant la RV pour gérer les issues associées à la violence (ex., la régulation des émotions, l'empathie) dans toutes les populations à risque. Étant donné que ces études ne sont pas menées dans une population diagnostiquée avec la schizophrénie, nous discuterons ensuite de la façon dont les interventions développées ciblant les difficultés courantes peuvent être adaptées pour la gestion de l'agressivité chez les personnes atteintes de schizophrénie. La portée secondaire est d'examiner plus en détail les thérapies basées sur la réalité virtuelle qui sont axées sur les facteurs de risque de violence plus spécifiques à la schizophrénie (ex., les hallucinations, les délires de persécution). Nous discuterons également de leurs implications possibles pour réduire la violence.

Une recherche a été menée dans les bases de données électroniques de PubMed, PsycINFO et Google Scholar à partir de l'année 1990 (lorsque la réalité virtuelle a commencé à être utilisée en santé mentale) en utilisant des termes de recherche choisis pour inclure la RV, les comportements violents et les interventions associées. Aucun paramètre, date ou restriction géographique n'a été appliqué; les recherches se sont limitées aux sources en anglais ou en français. Nous n'avons pas limité la recherche à une population psychiatrique spécifique ou à un groupe d'âge particulier pour atteindre un nombre maximal d'études. Comme les personnes atteintes de schizophrénie sont affectées par une panoplie de symptômes, nous avons exploré d'autres troubles psychiatriques partageant une symptomatologie commune, en particulier des symptômes trans-diagnostiques liés à la violence, tels que des difficultés à réguler un affect négatif fort, le manque de compétences nécessaires pour résoudre les problèmes et le manque d'empathie envers les autres. Quant à notre champ d'application secondaire, nous avons fait une recherche bibliographique des thérapies basées sur la RV spécifiques pour la schizophrénie qui ciblaient les facteurs de risque de violence tels que les symptômes psychotiques (ex, hallucinations, délires).

ii. Essais cliniques sur l'efficacité de la TA/TRV

Étude/Article 3

Dellazizzo, L., Potvin, S., Phraxayavong, K. & Dumais, A. (2021). One-year randomized trial comparing virtual reality-assisted therapy to cognitive-behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia. *npj Schizophrenia*. doi:10.1038/s41537-021-00139-2

La TCC pour la psychose offre au mieux des effets modestes. Avec les progrès technologiques, les thérapies basées sur la réalité virtuelle pour les hallucinations auditives verbales, telles que la TA/TRV, font partie d'une nouvelle vague d'approches relationnelles qui peuvent augmenter les effets. Des essais antérieurs ont montré des effets plus importants de ces thérapies sur les hallucinations auditives verbales jusqu'à un suivi de 24 semaines. La thérapie a également montré des améliorations pour les symptômes généraux de la schizophrénie, les symptômes dépressifs, la malveillance ainsi que la puissance de la voix et la qualité de vie. Les améliorations semblaient être plus importantes que celles des traitements conventionnels. Cependant, à ce jour, aucun essai randomisé n'a comparé cette thérapie relationnelle basée sur la réalité virtuelle à un traitement actif recommandé avec un suivi à long terme de 12 mois. Le but de cet essai comparatif pilote était donc d'évaluer l'efficacité de la TA/TRV par rapport à notre TCC pour les hallucinations auditives verbales adaptée aux patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements à court terme et d'examiner si les effets se maintiennent dans le temps. L'essai avait en outre pour objectif d'évaluer l'acceptabilité et la faisabilité des deux interventions et d'estimer l'amplitude (la taille de l'effet) de la différence potentielle d'efficacité entre les deux interventions pour de futurs essais plus larges.

Le devis était un essai comparatif parallèle randomisé pilote comparant deux interventions hebdomadaires d'une heure : la TA/TRV et la TCC pour les HAV. L'essai a été mené conformément à la Déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel (CER IPPM 16-17-06). Les patients (≥ 18 ans) ayant des HAV réfractaire et ayant un diagnostic de schizophrénie ou trouble schizo-affectif ont été recrutés à l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal (où la thérapie était dispensée) ainsi que dans la communauté. Les patients ont été recrutés s'ils avaient

entendu des voix persécutrices et n'avaient pas répondu à au moins deux essais antipsychotiques. Nous avons obtenu le consentement éclairé écrit de tous les participants. Tous les patients ont continué à recevoir des soins psychiatriques standard (leur traitement habituel) et ont accepté de s'abstenir de changer les médicaments existants pendant la durée des séances de thérapie. Les patients remplissant les critères d'inclusion ont été assignés au hasard (sur la base d'un rapport 1:1) à la TA/TRV ou la TCC. Des évaluations cliniques ont été administrées avant et après chaque intervention et au cours des périodes de suivi (3, 6 et 12 mois) par des infirmières psychiatriques formées. En plus du taux d'abandon et de l'attrition, les perspectives d'un sous-échantillon de patients de chaque bras de traitement ont été examinées pour évaluer l'acceptabilité et la faisabilité des deux interventions.

Les changements dans les résultats rapportés pour l'efficacité à court terme, avant et après et à trois mois de suivi, ont été évalués à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes avec des estimations de vraisemblance maximale pour les données manquantes. La même méthodologie a été menée pour tester le maintien dans le suivi à long terme de trois à 12 mois. Les comparaisons entre les groupes et au sein des groupes ont été vérifiées. L'interaction Temps × Groupe de traitement a permis d'indiquer s'il y avait un changement significatif entre la TRV et la TCC au fil du temps. Le seuil statistique de signification a été fixé à $p < 0,05$. Les tailles d'effet ont été classées en effets petits (0,2), moyens (0,5) et grands ($> 0,8$). En ce qui concerne l'acceptabilité et la faisabilité des thérapies, le verbatim des patients à partir des transcriptions a été classé en thèmes principaux comprenant le contenu, la séquence, la dose, l'adaptation, le rythme, le mode d'administration et l'équipement/le matériel utilisé.

Étude/Article 4

Dellazizzo, L., Potvin, S., Phraxayavong, K. & Dumais, A. (2020). Exploring the benefits of Virtual Reality-assisted Therapy following cognitive-behavioral therapy for auditory hallucinations in patients with treatment-resistant schizophrenia: A proof of concept. *Journal of Clinical Medicine*. doi: 10.3390/jcm9103169

La TA/TRV met en évidence l'avenir des approches personnalisées pour les patients qui intègrent plusieurs processus pertinents pour potentiellement améliorer l'efficacité de la TCC générique pour les voix. En gardant cela à l'esprit, la TCC et la TA/TRV répondent aux différents besoins des patients. Pour réduire la détresse, la TCC pour les voix permet aux patients de normaliser leur expérience psychotique tout en identifiant explicitement leurs croyances altérées (Garety et coll., 2001; Mander et Kingdon, 2015; Morrison et Barratt, 2010). Une telle approche fournit aux patients des outils pour modifier leurs croyances et apprendre à mieux gérer leurs symptômes. D'autre part, la TA/TRV fait partie d'une nouvelle vague d'approches dialogiques qui visent à améliorer la relation entre l'entendeur de voix et leurs voix en encourageant les interactions affirmatives avec les voix et en négociant de nouvelles façons de communiquer. La TA/TRV se concentre sur la pratique répétitive en temps réel dans un environnement créé en réalité virtuelle induisant des émotions où les patients peuvent dialoguer avec leurs voix persécutrices (Craig et coll., 2018; Dellazizzo et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013; Ward et coll., 2020). Bien que ces deux thérapies se chevauchent dans la pratique courante, à notre connaissance, aucun auteur n'a intégré ces deux modèles pour tirer parti de leurs forces. En combinant les deux thérapies de faible intensité, nous espérons résoudre des problèmes particulièrement difficiles chez les patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements. Par conséquent, il peut y avoir des avantages pour les patients à avoir acquis un ensemble de compétences et de connaissances avec la TCC qui peuvent ensuite être appliqués expérimentalement dans la TA/TRV. L'objectif de cette preuve de concept est donc de détailler les avantages de combiner la TCC suivie de la TA/TRV (TCC+TA/TRV) dans le cadre de notre essai comparant l'efficacité de la TA/TRV à la TCC. Dans cette étude exploratoire, nous tentons d'étudier les effets synergiques des deux approches chez les patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements sur notre issu principal consistant des hallucinations auditives verbales et nos issus secondaires comprenant les croyances à propos

des voix, les symptômes psychiatriques et la qualité de vie. De plus, nous obtenons un aperçu des perspectives des patients sur les thérapies individuelles et la combinaison des deux approches.

Les participants faisaient partie de notre essai clinique comparatif plus large comparant la TA/TRV à la TCC pour les voix (Étude 3). En particulier pour cette étude, 10 participants du bras TCC et ayant effectué leur évaluation de suivi correspondante ont demandé s'ils pouvaient continuer à obtenir des améliorations en suivant également la TA/TRV. Des évaluations cliniques ont été administrées avant et après chaque intervention et pendant les périodes de suivi par des infirmières de recherche. Les périodes de suivi pour la TCC auraient pu être de trois, six ou 12 mois selon le moment où les patients souhaitaient entreprendre la TA/TRV. Pour la TA/TRV, la période de suivi a été réalisée à trois mois.

Pour acquérir une compréhension plus approfondie de la combinaison des deux thérapies, nous avons examiné qualitativement les notes des thérapeutes de chaque patient en plus des entretiens menés avec un sous-groupe de patients. Les changements dans les résultats signalés au cours des périodes d'évaluation ont été évalués à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes avec des estimations de vraisemblance maximale pour les données manquantes. En ce qui concerne les données qualitatives, les notes des thérapeutes et le verbatim des patients ont été annotés pour tous les éléments relatifs aux changements de symptomatologie, aux réflexions sur soi et aux commentaires généraux sur les thérapies individuelles en plus de leur combinaison.

iii. Études de cas de patients ayant suivi la TA/TRV

Étude/Article 5

Dellazizzo, L., Percie du Sert, O., Potvin, S., Breton, R., Pelletier, J.-F., Renaud, P., & Dumais, A. (2018). Avatar Therapy for persistent auditory verbal hallucinations: a case report of a peer research assistant on his path toward recovery. *Psychosis*, *10*(3), 213-219. doi:10.1080/17522439.2018.1499799

Le soutien par les pairs-aidants favorise le bien-être général des personnes atteintes de troubles psychiatriques en établissant des partenariats mutuels tout au long de leurs différentes étapes de rétablissement. Dans la recherche en santé, les investissements dans la recherche axée sur le patient sont devenus une priorité. Cependant, la recherche incluant les pairs-aidants demeure relativement rare, en particulier dans l'étude de la psychose. À notre connaissance, aucun projet de recherche antérieur n'a inclus un ancien patient avec un diagnostic de schizophrénie en tant que pair assistant de recherche pour contribuer à l'élaboration et au raffinement d'une nouvelle thérapie psychosociale axée sur le patient pour les voix utilisant la réalité virtuelle, soit la TA/TRV. Malgré les promesses de la TA/TRV, cela reste un défi pour le thérapeute, qui doit comprendre l'expérience hallucinatoire des patients pour bien jouer adéquatement le rôle de la voix ainsi que pour les patients puisque la TA/TRV suscite de fortes émotions. Cet article détaillera le cas d'un partenariat entre un utilisateur de services de santé mentale et des chercheurs cliniciens en mettant en vedette M. X, le premier patient à suivre la thérapie pour son apport et notre pair-aidant pour les futurs patients, dans son cheminement vers le rétablissement. Il soulignera de première main son expérience en tant que premier patient à avoir participé à notre TA/TRV. Sa participation a eu l'impact le plus encourageant sur sa vie par rapport à tout autre traitement antérieur.

Étude/Article 6

Dellazizzo, L., Potvin, S., Phraxayavong, K., Lalonde, P., & Dumais, A. (2018). Avatar Therapy for Persistent Auditory Verbal Hallucinations in an Ultra-Resistant Schizophrenia Patient: A Case Report. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 131. doi:10.3389/fpsyt.2018.00131

La clozapine est le traitement de référence fondé sur des preuves pour les patients résistants aux traitements en raison de sa supériorité par rapport aux autres médicaments antipsychotiques (Chakos et coll., 2001). Pourtant, jusqu'à 60 % des patients, soit les patients ultra-résistants, n'ont pas de réponse adéquate. Après la clozapine, les options pharmacologiques sont limitées pour les personnes présentant des symptômes résiduels (Canadian Psychiatric Association, 2005). Le changement de médicament antipsychotique, l'augmentation de la dose et plusieurs stratégies complémentaires peuvent dorénavant être utilisés (Dold et Leucht, 2014). Malheureusement, aucune de ces stratégies ne s'est avérée améliorer les issues des patients ultra-résistants et les lignes directrices recommandent une monothérapie antipsychotique (Dold et Leucht, 2014; Porcelli et coll., 2012; Sommer et coll., 2012; Veerman, Schulte, Begemann, Engelsbel, et coll., 2014). La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) reste l'intervention psychologique la plus couramment utilisée avec des effets modestes. Cependant, peu d'essais sur la TCC ont ciblé les hallucinations auditives verbales en particulier chez les patients atteints d'une schizophrénie répondant à des critères de résistance au traitement bien définis (Zimmermann et coll., 2005).

Dans cette étude de cas, nous rapportons l'histoire d'un patient atteint de schizophrénie ultra-résistante, M. Smith, qui n'a pas répondu à plusieurs traitements antipsychotiques, à la SMTr et à la thérapie par électrochocs avant de participer à notre essai comparatif. De plus, le patient a terminé notre TCC avant de se voir proposer la TA/TRV. Cette dernière intervention a suscité les effets les plus positifs par rapport aux interventions antérieures.

iv. Études qualitatives des thèmes abordés durant et après la TA/TRV

Étude/Article 7

Dellazizzo, L., Potvin, S., Giguère, S., Hamidi, L-N., Phraxayavong, K. & Dumais, A. (2021). L'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints d'une schizophrénie réfractaire ayant suivi la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle : Une analyse de contenu. *Revue Santé mentale Québec*.

La schizophrénie, en particulier la schizophrénie résistante aux traitements, est considérée comme l'un des troubles psychiatriques les plus invalidants en termes d'effets indésirables sur la qualité de vie des patients. La qualité de vie subjective est devenue une cible particulièrement cruciale qui devrait être améliorée avec le traitement, car une qualité de vie améliorée peut entraîner le rétablissement chez les patients atteints de schizophrénie. Il existe cependant peu de preuves des effets des interventions psychosociales recommandées sur les mesures non symptomatiques comme la qualité de vie. À cet égard, le traitement de la schizophrénie peut être renforcé si, en plus du traitement des symptômes, l'accent thérapeutique est mis sur d'autres sphères importantes pour les patients. Avec les progrès technologiques, la TA/TRV permet aux entendeurs de voix d'entrer en dialogue direct avec un avatar, animé entièrement par le thérapeute, qui représente leur voix la plus persécutrice. Ceci dans le but de leur permettre d'acquérir un meilleur contrôle sur leurs voix et de travailler sur leur estime de soi. Au-delà de la symptomatologie, les résultats des projets pilotes sur cette thérapie innovante ont montré des résultats significatifs sur la qualité de vie.

Afin de peaufiner les résultats quantitatifs trouvés sur la TA/TRV, cet article a exploré les thèmes émergents d'une analyse de contenu découlant du discours spontané de 10 patients ayant bien répondu à la TA/TRV. Parmi les patients considérés comme de bons « répondeurs » à la TA/TRV (c'est-à-dire presque la moitié de l'échantillon total de l'essai), 10 patients ont été sélectionnés aléatoirement pour cette étude qualitative. La réponse au traitement a été définie par une diminution à court terme de 20% sur l'échelle des hallucinations auditives du *Psychotic Symptoms Rating Scale* (PSYRATS-HA ; (Haddock et coll., 1999) à la suite de la thérapie. Pour obtenir la perspective des patients sur la TA/TRV, des entrevues ouvertes centrées sur le déroulement du quotidien des patients ont été menées. Une analyse de contenu des propos des patients a été menée (Elo, 2008).

Autant de thèmes que nécessaire ont été systématiquement écrits pour décrire tous les aspects du dialogue.

Étude/Article 8

Dellazizzo, L., Percie du Sert, O., Potvin, S., O'Connor, K. & Dumais, A. (2018). Preliminary exploration of the dialogue in the Avatar therapy for patients with refractory auditory hallucinations: A qualitative analysis of content. *Clinical psychology and psychotherapy*. doi:10.1002/cpp.2322

La recherche qualitative offre aux utilisateurs de services une chance de contribuer par leur expérience aux soins de santé en documentant leurs expériences, priorités, significations et préférences (Evans, 2002). Pourtant, elle est surtout sous-utilisée. Dans le contexte de la santé mentale, l'analyse qualitative (telle que l'analyse de contenu) est potentiellement utile car elle peut offrir de nouvelles perspectives sur des domaines mal compris, tels que la compréhension des expériences subjectives des patients atteints de schizophrénie (Crowe et coll., 2015; Fossey et coll., 2002). Contrairement aux analyses quantitatives, qui réduisent les données en composants facilement compréhensibles et risquent de placer les individus dans un cadre prédéterminé (Whitley & Crawford, 2005 ; Yardley, 2000), les analyses qualitatives permettent de capter la richesse des témoignages individuels (Whitley et Crawford, 2005; Yardley, 2000). Comprendre les points de vue des entendeurs de voix par l'analyse qualitative est essentiel pour appréhender une compréhension plus profonde de leur expérience et explorer davantage la pertinence des interventions interpersonnelles. Par rapport à d'autres interventions dialogiques, la TA/TRV permet aux patients d'être en relation tangible avec une représentation de leur voix persécutrice. Cette nouvelle thérapie a montré des résultats favorables, bien que les processus thérapeutiques restent équivoques.

Dans cette veine, comme première étape vers de futures études visant à approfondir les processus thérapeutiques de la TA/TRV, nous avons cherché à caractériser les principaux thèmes qui ont émergé des transcriptions des séances de thérapie de 12 de nos patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements tout en discutant avec une représentation virtuelle de leur voix la plus

persécutrice. Nous avons utilisé l'une des méthodes analytiques les plus largement utilisées pour la recherche qualitative (analyse qualitative du contenu), qui peut être utilisée dans tous les types de textes écrits (Elo et Kyngäs, 2008). L'analyse de contenu est une méthode de recherche permettant de faire des inférences reproductibles et valides à partir de données dans leur contexte, dans le but de fournir des connaissances, de nouvelles perspectives, une représentation de l'expérience et un guide pratique des thèmes importants (Krippendorff, 2012).

Étude/Article 9

Beaudoin, M., Potvin, S., Machalani, A., Dellazizzo, L., Bourguignon, L., Phraxayavong, K. & Dumais, A. (2021). The therapeutic processes of avatar therapy: A content analysis of the dialogue between treatment-resistant patients with schizophrenia and their avatar. *Clinical psychology and psychotherapy*. doi: 10.1002/cpp.2556

Bien que les cibles thérapeutiques de la TA/TRV ont commencé à être identifiées récemment par l'équipe en Angleterre (Ward et coll., 2020), aucune analyse n'a encore été faite pour dégager les éléments clés du dialogue entre les patients et leur avatar. De plus, bien que cela ait permis de mieux comprendre la thérapie, les cibles étaient dérivées du manuel de thérapie et, par conséquent, l'analyse était déductive. En utilisant une méthode inductive et en considérant l'ensemble du dialogue entre le patient et l'avatar, il a été possible d'identifier des processus inattendus qui ne sont pas explicitement décrits dans le manuel (Elo et Kyngäs, 2008). Considérant que la thérapie dialogique est très complexe, le thérapeute doit constamment s'adapter au discours des patients. En tant que tels, les patients sont encouragés à apporter leurs propres objectifs et réflexions dans la conversation, ce qui peut réorienter le récit de la séance. La manière dont se déroule le dialogue dynamique entre les deux acteurs clés doit donc théoriquement représenter les cibles thérapeutiques de l'intervention. Les changements de dialogue entre l'avatar et le patient ne s'excluent pas mutuellement et sont plutôt entrelacés d'une manière où la réponse de l'un va avoir un impact sur la réponse de l'autre. L'étude visait à étendre nos résultats antérieurs (1) en identifiant les principaux thèmes caractérisant le discours des patients (ayant été élaboré dans l'Étude 8) et celui

de l'avatar, (2) en observant comment ces thèmes varient au cours des séances et (3) en analysant comment les patients répondent à chacun des thèmes de l'avatar.

Dix-huit patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements ont été sélectionnés à partir de nos essais cliniques. L'ensemble des 125 séances a été analysé, ce qui a conduit à l'émergence de sept thèmes clés issus du dialogue entre les avatars et les patients. L'évolution des codes identifiés au cours des séances de thérapie a d'abord été décrite qualitativement par les trois mêmes chercheurs, puis un comptage corroborant a eu lieu pour confirmer nos impressions (Hannah et Lautsch, 2011). De plus, pour évaluer l'évolution de la parole des patients au cours de la séance, leurs réponses à leur avatar (c'est-à-dire quels codes des patients suivaient quels codes de l'avatar) ont été caractérisées à l'aide d'une matrice de fréquence pour chaque séance. Ces matrices présentaient des valeurs Z , qui est une mesure standardisée de l'écart par rapport à la fréquence attendue (<1 : le code du patient ne suit généralement pas le code de cet avatar ; >1 : association entre les codes d'un patient et d'un avatar), ainsi que les valeurs p associées ($p \leq 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif).

Chapitre 3 – RÉSULTATS

Article 1. Evidence on Virtual Reality–Based Therapies for Psychiatric Disorders: A Meta-Review of Meta-Analyses

Laura Dellazizzo

Mimosa Luigi

Stéphane Potvin

Alexandre Dumais

Publié dans *Journal of Medical Internet Research* (2020).

Abstract

Background. Among all diseases globally, mental illnesses are one of the major causes of burden. As many people are resistant to conventional evidence-based treatments, there is an unmet need for the implementation of novel mental health treatments. Efforts to increase the effectiveness and benefits of evidence-based psychotherapy in psychiatry have led to the emergence of virtual reality (VR)-based interventions. These interventions have shown a wide range of advantages over conventional psychotherapies. Currently, VR-based interventions have been developed mainly for anxiety-related disorders; however, they are also used for developmental disorders, severe mental disorders, and neurocognitive disorders. **Objective.** This meta-review aimed to summarize the current state of evidence on the efficacy of VR-based interventions for various psychiatric disorders by evaluating the quality of evidence provided by meta-analytical studies. **Methods.** A systematic search was performed using the following electronic databases: PubMed, PsycINFO, Web of Science, and Google Scholar (any time-February 2020). Meta-analyses were included as long as they quantitatively examined the efficacy of VR-based interventions for symptoms of a psychiatric disorder. To avoid overlap among meta-analyses, for each subanalysis included within this meta-review, only one analysis provided from one meta-analysis was selected based on the best quality of evidence. **Results.** The search retrieved 11 eligible meta-analyses. The quality of evidence varied from very low to moderate quality. Several reasons account for the lower quality evidence, such as a limited number of randomized controlled trials, lack of follow-up analysis or control group, and the presence of heterogeneity and publication bias. Nonetheless, evidence has shown that VR-based interventions for anxiety-related disorders display overall medium-to-large effects when compared with inactive controls but no significant difference when compared with standard evidence-based approaches. Preliminary data have highlighted that such effects appear to be sustained in time, and subjects may fare better than active controls. Neurocognitive disorders also appear to improve with VR-based approaches, with small effects being found for various clinical outcomes (eg, cognition, emotion). Finally, there are insufficient data to classify VR-based interventions as an evidence-based practice for social skills training in neurodevelopmental disorders and compliance among patients with schizophrenia. **Conclusions.** VR provides unlimited opportunities by tailoring approaches to specific complex problems and individualizing the intervention. However, VR-based interventions have not shown superiority compared with usual evidence-based treatments. Future VR-based interventions should focus on developing innovative

approaches for complex and treatment-resistant symptoms that are difficult to address with traditional treatments. Future research should also aim to gain a better understanding of the potential factors that may mediate VR outcomes to improve treatment.

Keywords

systematic review; virtual reality; therapy; mental disorders; meta-analysis

Introduction

Mental illnesses are one of the predominant causes of burden among all diseases globally [1]. It has been estimated that over 15% of adults in the United States have lived with a psychiatric disorder in the past year, including mental, behavioral, or emotional disorders [2]. Anxiety disorders and depression generally display the highest prevalence rates [2-5]. Furthermore, approximately 4.5% of adults have reported being affected by a severe mental disorder resulting in functional impairment that affects or limits major life activities [2]. In addition, 1 in 6 youths in the United States aged between 6 and 17 years will experience a mental disorder every year [6]. With half of the mental health conditions manifesting by the age of 14 years and three-quarter by mid-20s, youth remains to be an important period for the emergence of a mental disorder [7]. Given the elevated prevalence of mental health problems, psychiatric disorders represent a substantial socioeconomic burden for patients, caregivers, health care providers, and the overall society, with associated costs including informal care, productivity loss, and premature death [1,8,9]. The global direct and indirect economic costs of mental disorders have been estimated at approximately US \$2.5 trillion [10]. For those seeking treatment, conventional mental health care for most psychiatric disorders typically includes pharmacological and psychological options. However, there is an enduring discussion as to whether an individual option or a combination of options should be used to treat psychiatric symptoms. Huhn et al [11] conducted a systematic overview of the efficacy of pharmacotherapies and psychotherapies for major psychiatric disorders and concluded that there remains room for amelioration. Among meta-analyses specifically comparing pharmacotherapy with psychotherapy head-to-head, there was a trend in favor of psychotherapy for relapse prevention in depression and bulimia and pharmacological interventions for schizophrenia and dysthymia. Although pharmacological treatments have received more attention, they may likely be less acceptable to patients, and a proportion of individuals will suffer adverse effects or will not respond adequately to this approach [12-14]. Evidence-based psychosocial interventions (eg,

psychoeducation, interpersonal psychotherapy, cognitive behavioral therapy), offered as the sole or adjunctive treatment, have shown promising results and allow patients to learn skills to overcome and better cope with their symptoms while also preventing relapse [15,16]. Nevertheless, the effect sizes of psychotherapies for mental disorders are moderate at best with dropout rates as high as 30%, and treatment gains not always being maintained for a long term [12,17]. Thus, with underscored inadequacies of conventional treatment, there remains an unmet need for the implementation of novel treatments. Efforts to increase the effectiveness, acceptance, and access to evidence-based psychotherapies have led to the emergence of technology-assisted psychological interventions. A prime example is the virtual reality (VR)–based approach that may enhance conventional face-to-face approaches. Generally, VR techniques are based on similar principles as those used in traditional cognitive behavioral approaches; however, they also increase the possibility of transferring the learning achieved during VR sessions to patients’ everyday lives. These interventions enable the manipulation of the virtual environment and can be used to recreate environmental triggers that elicit distress in patients with mental health problems, thereby allowing them to learn to better manage their difficulties in real time [18,19]. Although VR approaches display additional treatment costs and may lead to cybersickness in some patients [18,20], the literature has nonetheless shown the wide range of advantages of its use, that is, reduced ecological impact, personalized treatment, high level of control over exposure parameters, and better acceptability of and adherence to treatment [18,19,21,22].

VR-based treatments have been developed for many psychopathologies, particularly for anxiety-related disorders, and also for developmental disorders, severe mental disorders, and neurocognitive disorders [23,24]. As the field is relatively new, many of these studies have been impacted by methodological issues (ie, small sample size, limited number of randomized trials with strong methodologies including blinding and allocation concealment). Nonetheless, several meta-analyses have been conducted to summarize the evidence of these VR interventions. Statistical meta-analyses are frequently used by clinicians as a resource to determine the best evidence-based treatment options for their patients [25]. Considering the increasing number of meta-analyses on the efficacy of VR-based interventions in psychiatric disorders, we conducted a meta-review to summarize the magnitude of the effects of VR for the treatment of various mental disorders and to evaluate the quality of evidence provided by the meta-analyses. This is to help create

recommendations for the use of VR-based approaches for clinicians and policy makers and to guide future research on novel VR interventions.

Methods

Search Strategy

A search was independently conducted by 2 graduate students (LD and ML) on PubMed, PsycINFO, Web of Science, and Google Scholar electronic databases, from each database's inception to February 2020. Search terms were chosen to be inclusive of VR (eg, "virtual," "virtual reality," "VR"), mental disorders (eg, "mental illness," "anxiety," "post-traumatic stress disorder," "autism," "attention deficit hyperactivity disorder," "neurodevelopmental disorder," "severe mental disorder," "depression," "schizophrenia," "dementia," "substance use disorder"), and interventions (eg, "intervention," "therapy"). The search syntax was tailored for each database. See Multimedia Appendix 1 for the specific search strategy adapted for each database. Only meta-analytical study designs were selected. No setting, date, or geographical restrictions were applied. Searches were limited to English or French language sources. The authors of the articles to which we had restricted access were contacted.

Study Eligibility

Meta-analyses were included as long as they quantitatively examined the efficacy of VR-based interventions for the symptoms of psychiatric disorders. To maximize the number of meta-analyses, we did not restrict the search to any specific psychiatric population or any age group. It is noteworthy that a problem with meta-analyses is that they may overlap when many have been conducted on a particular disorder and a particular type of subanalysis for the disorder (ie, pre-post efficacy, comparison with inactive and active control, long-term effects). To avoid this issue, for each subanalysis included within this meta-review, only one analysis provided from one meta-analysis was selected based on the best quality of evidence. The inclusion of the meta-analyses was generally based on (1) the year of publication, (2) the number of included studies, and (3) the quality of the included studies (ie, randomized controlled trials (RCTs)). To ensure consensus, discussions on the inclusion of meta-analyses were held with a senior researcher (SP). As a meta-analysis only requires a minimum of 2 studies [26], we chose to include meta-analyses that analyzed at least two studies per symptom. However, it should be noted that increasing the number

of included studies tends to enhance the generalizability of results [27]. Studies were excluded if they (1) combined several treatment modalities (eg, other computerized approaches such as internet-based therapies) and did not have an effect size for VR specifically or (2) combined disorders together (eg, overall anxiety disorders).

Data Extraction

Data were extracted using a standardized form by LD and ML. Key information related to the sample, effect sizes (ie, Cohen's d , Hedges' g , standardized mean difference), outcome measured, control group, timeline (ie, posttreatment, follow-up), confounding factors (ie, moderator analyses), heterogeneity (ie, Q statistics, I^2 index), and publication bias (ie, funnel plot examination, Egger's test) were recorded. Refer to Multimedia Appendix 2 for an overview of the extracted data. The effect sizes were categorized as small (0.2), medium (0.5), and large (>0.8) effects [28]. Data were independently extracted by LD and ML, and all queries were resolved in discussions with SP. Furthermore, LD and SP independently undertook quality assessments for the effect sizes reported in the meta-analyses using a set of criteria based on the grading of recommendation, assessment, development and evaluation (GRADE) checklist [29-32]. Higher scores were assigned to analyses that suggested more precision (ie, a smaller range of 95% CIs around the effect size [under 0.5 absolute effect size]), analyzed follow-ups, included only controlled trials, conducted moderator analyses, reported no heterogeneity and publication bias, and included an outcome principally targeted by the intervention. Studies were assigned to be of high, moderate-to-high, moderate, moderate-to-low, low, and very low quality. To achieve a high standard of reporting data, the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines were followed [33] (Multimedia Appendix 3).

Results

Description of Studies

The literature search identified 233 potential articles that were screened for eligibility after removing duplicates. One additional meta-analysis was identified by cross-referencing on Google Scholar. Among these articles, 11 meta-analyses were selected that provided 41 effect sizes. The PRISMA flowchart for the inclusion of studies in the meta-review is shown in Figure 1. The psychiatric disorders were categorized based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders, 5th Edition (DSM-5) [34] as (1) anxiety disorders (acrophobia, arachnophobia, aviophobia, panic disorder, and social anxiety), (2) trauma- and stress-related disorders (posttraumatic stress disorder), (3) severe mental disorders (depressive disorder and schizophrenia spectrum), (4) neurodevelopmental disorders (autism), and (5) neurocognitive disorders (mild cognitive impairment and dementia). When several analyses were conducted within the meta-analyses, we retrieved one specific effect size estimate for (1) the pre-post efficacy of VR-based interventions, (2) the comparison of VR-based interventions with inactive control, (3) the comparison of VR-based interventions with active controls, and (4) the long-term effects of VR-based interventions after the follow-up. Refer to Multimedia Appendix 2 for a summary of the quality of evidence provided by the included meta-analyses. Each meta-analysis included 2 to 16 studies, with samples ranging between 30 and 454 individuals.

Anxiety Disorders

Anxiety disorders, particularly specific phobias (eg, fear of flying, fear of heights), have become typical in VR implementation as exposure is undeniably a key element that must be addressed in these disorders [35-38]. There are 2 predominant theoretical models related to learning, which may explain how exposure therapy reduces anxiety [39]: emotional processing theory [40,41] and inhibitory learning model [42]. Both theories claim that exposure allows patients to learn corrective information about a stimulus that is feared. In VR-based interventions, the sense of presence or the feeling of *being there* has been considered as the principle mechanism that leads to the experience of anxiety [43,44]. In this sense, the feeling of presence experienced in VR offers the opportunity to immerse patients to their feared stimuli in the VR environment, which is customized to match specific aspects of their fear [45,46].

Specific Phobias

Fear of Heights (Acrophobia)

A meta-analysis by Parsons et al [47] found an average random effect size of 0.93 (95% CI 0.44-1.43) for acrophobia. Graded as low-quality evidence from 4 studies with different control groups (2 were compared with a waitlist, 1 had no control group, and 1 was compared with in vivo interventions), the results of this meta-analysis suggest a statistically large overall effect for this

specific phobia. However, heterogeneity and publication bias were not evaluated, and confounding factors were not considered.

Fear of Spiders (Arachnophobia)

A meta-analysis by Parsons et al [47], comprising 4 studies with mixed designs, found an overall large effect of 0.92 (95% CI 0.25 to 1.59) for VR interventions. The evidence was graded as low quality, notably owing to the inclusion of studies with mixed designs and the lack of consideration of heterogeneity, publication bias, and confounding factors. Better quality evidence was provided by Opris et al [37], including RCTs that compared VR-based interventions with active controls specifically. The authors retrieved 2 studies that showed no significant posttreatment ($d=-0.12$; 95% CI -0.31 to 0.06) and no long-term ($d=-0.20$; 95% CI -0.49 to 0.08) differences in primary arachnophobia outcomes.

Fear of Flights (Aviophobia)

Evidence based on the meta-analysis by Cardoso et al [48] including RCTs for aviophobia was evaluated to be of low-to-moderate to moderate quality. First, regarding the efficacy of VR-based interventions based on a large sample size of 454 participants, 16 study arms were included at posttreatment and 15 at follow-up. Statistically significant medium effect sizes were observed ($g=0.592$; 95% CI 0.327 to 0.858 ; $g=0.588$; 95% CI 0.216 to 0.960 , respectively). As both analyses presented statistically significant heterogeneity, moderator analyses were conducted to explain the divergences among studies. The quality of randomized trials and the mean age of patients were significant moderators at posttreatment, whereas the number of patients and follow-up intervals were significant moderators at follow-up. Moreover, examination of the funnel plot showed asymmetry, suggesting publication bias. Second, when compared with the inactive control groups, the results showed statistically significant effects at posttreatment ($g=1.350$; 95% CI 0.664 to 2.037) and medium statistically significant effects at follow-up ($g=0.583$; 95% CI 0.108 to 1.058). Heterogeneity was observed at posttreatment, and there was presence of funnel plot asymmetry. Third, when comparing VR with classical evidence-based interventions, the results showed a small significant effect for VR-based interventions ($g=0.353$; 95% CI 0.152 to 0.555), whereas follow-up studies indicated a moderate significant effect ($g=0.615$; 95% CI 0.179 to 1.052). Heterogeneity was evident at follow-up, with the number of participants and follow-up period as significant moderators. Furthermore, follow-up studies pointed toward publication bias. Fourth, a lack of

difference between VR-based interventions and other exposure-based interventions was observed at posttreatment ($g=0.122$; 95% CI -0.225 to 0.469). A moderate-to-large significant effect was still found at follow-up, in favor of VR-based interventions ($g=0.697$; 95% CI 0.101 to 1.292). Significant heterogeneity was observed, revealing 3 moderators (number of exposure sessions, outcome type, and follow-up intervals), in addition to the presence of publication bias.

In summary, meta-analytical evidence shows that VR-based interventions may be effective for specific phobias. The quality of evidence was graded as low-to-moderate quality, with better quality evidence provided for aviophobia, which comprised a larger number of RCTs with a larger sample size. The presence of heterogeneity and publication bias was evaluated for aviophobia. When compared with active controls, the results suggested better aviophobia outcomes for VR-based therapies than classical evidence-based interventions, with no significant superiority over other exposure-based therapies. However, for arachnophobia, significant superiority was found for VR when compared with active controls. Finally, the effects of VR for aviophobia remained stable in time, indicating that VR might fare better than active controls in the long term.

Panic Disorder With Or Without Agoraphobia

First, the meta-analysis by Parsons et al [47] included 3 studies and observed very large significant overall effects ($d=1.79$) for VR-based interventions at posttreatment. The evidence was graded to be of low quality, notably owing to the inclusion of studies with mixed designs and the lack of consideration for heterogeneity, publication bias, and confounding factors. Second, Fodor et al [49] observed large effects at posttreatment for VR-based interventions in comparison with inactive controls ($g=1.80$; 95% CI 1.01 to 2.60). The evidence provided by 2 RCTs was graded as low-to-moderate quality; the authors did not observe any heterogeneity, although there was a publication bias for their entire study sample. Third, Fodor et al [49] found no significant difference at posttreatment between VR and other psychological therapies ($g=-0.05$; 95% CI -0.32 to 0.21). This evidence graded as moderate quality was provided from 6 RCTs and data displayed no heterogeneity. Fourth, Opris et al [37] analyzed the long-term effect of VR-based therapies, specifically in comparison with active controls. Their analysis found a small significant effect favoring VR ($d=0.18$; 95% CI 0.10 to 0.26). Evidence was graded as low-to-moderate quality based on 2 RCTs. However, heterogeneity and publication bias were not reported.

In summary, these meta-analyses on panic disorder with/without agoraphobia showed that VR-based interventions are efficient. Evidence has been evaluated to be of low to moderate quality, with the quality of evidence being lower owing to a lack of consideration of heterogeneity, publication bias, and moderating factors. Better quality evidence was provided for comparison with classical evidence-based interventions, which showed that VR was no better than these interventions at posttreatment. At follow-up, there was a small superiority observed favoring VR over standard interventions.

Social Anxiety

First, the meta-analysis by Kampmann et al [50] observed large overall effects for VR-based interventions at posttreatment ($g=1.09$; 95% CI 0.80 to 1.39) of social anxiety symptoms. Evidence provided by 3 RCTs was graded as low-to-moderate quality, with heterogeneity, publication bias, and moderators not being examined. Second, in comparison with inactive controls, the meta-analysis by Carl et al [51] found a large posttreatment effect ($g=0.97$; 95% CI 0.62 to 1.31). Evidence from 7 studies included randomized controls, with a total sample of 236 individuals, and was evaluated to be of low-to-moderate quality. Although not specifically for this subanalysis, the authors did observe moderate heterogeneity and possible presence of publication bias in their overall study. Third, as for the comparison with active controls, Chesham et al [52] found no significant difference between VR-based interventions and standard treatments using in vivo or imaginal approaches ($g=-0.01$; 95% CI -0.30 to 0.28). Evidence from 7 well-controlled trials ($n=340$) with moderate heterogeneity and no presence of publication bias was graded as low-to-moderate quality. Fourth, in terms of follow-up assessments, Kampmann et al [50] observed that the large overall effect for VR was maintained in time ($g=0.93$ for less than 5 months and $g=1.20$ for over 5 months). However, the effect was not different from the effect of active controls. Evidence was evaluated as low-to-moderate quality as the authors did not examine heterogeneity or publication bias owing to the limited number of trials included in their analyses.

In summary, overall evidence was evaluated as low-to-moderate quality: most meta-analyses included a limited number of trials and moderator analyses, and did not report heterogeneity or publication bias. Medium to large effects were observed for VR-based interventions for social phobia. Nevertheless, no significant difference existed between the VR-based interventions and

standard treatment. The overall beneficial effect of VR interventions was maintained in the long term, although no significant difference was observed with active controls.

Trauma- and Stressor-Related Disorders

Trauma- and stress-related disorders (such as posttraumatic stress disorder) may develop by directly experiencing, witnessing, or repeating exposure to aversive elements of a traumatic event (eg, combat, sexual assault). Although many show resilience following exposure, up to one-third of those confronted with a traumatic event will subsequently develop clinically relevant posttraumatic symptoms (eg, reexperiencing, avoidance) [53]. It is worth noting that VR exposure therapy has potential efficacy in the treatment of posttraumatic stress disorder for different types of trauma and that this technology can compensate for the shortcomings of traditional therapy (ie, inherent avoidance of traumatic memory) [54,55]. VR may ease the emotional engagement of patients during exposure to traumatic stimuli by eschewing avoidance symptoms and facilitating therapeutic control [56].

First, a meta-analysis by Deng et al [57] found a small superiority of VR interventions for posttraumatic stress disorder symptoms in comparison with inactive and active controls combined. This effect was significant ($g=0.327$; 95% CI 0.105 to 0.550). A similar effect of VR-based interventions was observed when considering only studies that used intention-to-treat analyses or reported complete outcome data ($g=0.584$; 95% CI 0.318 to 0.850). Evidence was evaluated to be of moderate quality, provided from 10 RCTs ($n=309$) showing moderate heterogeneity and no publication bias. Second, the same authors observed moderate effects for the superiority of VR-based interventions relative to inactive controls alone ($g=0.567$; 95% CI 0.270 to 0.863) [57]. Evidence was evaluated to be of low-to-moderate quality based on 5 RCTs ($n=175$) with no publication bias; heterogeneity for this specific subanalysis was not provided. Third, no significant difference was found between VR and active controls [57]. Evidence from 6 RCTs ($n=239$) was also evaluated to be of low-to-moderate quality with no presence of publication bias; heterogeneity for this specific subanalysis was similarly not provided. Finally, as for follow-up effects, Deng et al [57] found moderate-to-large improvements for VR-based interventions in comparison with the combination of inactive and active controls ($g=0.697$ and $g=0.848$ for short- and long-term effects, respectively). Evidence provided by 9 and 11 RCTs was evaluated to be of low-to-moderate quality. Moderator analyses, heterogeneity, and publication bias were not reported.

In summary, the meta-analyses on posttraumatic stress disorder showed small-to-moderate effects for VR. Evidence was generally graded as low-to-moderate to moderate quality. No significant difference was found with standard evidence-based interventions. Moreover, improvements in VR were maintained in time.

Severe Mental Disorders

VR-based treatments for the symptoms of individuals with severe mental disorders have multiplied recent years. Although there are very limited studies on the effects of VR for those with mood disorders [58,59], this innovative tool may nonetheless be used to deliver psychoeducation and to induce relaxation and enhance positive emotions [60]. Moreover, VR scenarios have been used to treat symptoms of other severe mental disorders such as schizophrenia by enabling patients to practice social skills (eg, vocational skill training) and learn to cope with distress associated with psychotic symptoms [61,62]. As those with severe mental disorders also experience difficulties with activities in everyday life, VR may also be used to test and support their performance using an environment that simulates real-life activities and compliance with treatment [63].

Depressive Disorder

It is worth noting that VR interventions included in the meta-analyses did not target depression as a diagnosis per se and did not generally aim at the reduction of depressive symptoms as a main outcome. First, an overall small effect was observed for VR-based interventions at posttreatment in the analysis by Kampmann et al [50] ($g=0.44$; 95% CI 0.02 to 0.87). Evidence evaluated to be of low-to-moderate quality was based on 2 randomized trials ($n=119$); moderator analyses, heterogeneity, and publication bias were not reported. Second, when compared with inactive controls, Fodor et al [49] found a significant moderate effect for VR interventions ($g=0.73$; 95% CI 0.25 to 1.21). Evidence graded as low-to-moderate quality was based on 10 RCTs showing high heterogeneity; there was also the presence of publication bias on their overall analyses. Third, the same authors observed no significant difference between the VR and active controls at posttreatment. Evidence was evaluated as moderate quality based on 13 RCTs showing low heterogeneity. Fourth, in the follow-up assessment by Fodor et al [49], which retrieved 5 RCTs, there was no significant difference in comparison with active controls. Moderate heterogeneity was observed, and evidence was similarly graded as moderate quality.

In summary, evidence from these meta-analyses on depressive symptoms highlighted that overall VR-based interventions may reduce comorbid depressive symptoms. Evidence was graded as low-to-moderate quality. However, the effect did not seem to be different from standard evidence-based interventions. No significant long-term differences were found at follow-up compared with active controls.

Schizophrenia Spectrum Disorders

A meta-analysis by Valimaki et al [63] investigated RCTs on the effects of VR to support treatment compliance among patients with schizophrenia spectrum disorders. Treatment compliance was defined as loss to follow-up and withdrawal by the trialist. Overall, 3 short-term trials (n=156) with a duration of 5 to 12 weeks were retrieved, which were aimed at delivering skill training (ie, social skills and vocational skills). The authors assessed the quality of the included trials as low quality. Findings showed that there was a nonsignificant effect of VR on compliance (risk difference=0.02; 95% CI -0.08 to 0.12). Evidence provided by this meta-analysis was evaluated to be of moderate quality, showing no heterogeneity yet a moderate risk of bias. Comparison with active controls has not been reported.

In summary, at present, there are insufficient quality data to classify VR as an evidence-based practice for treatment compliance in patients with schizophrenia.

Neurodevelopmental Disorders

Autism spectrum disorder has received interest in the field of VR. VR technologies have been promising by supporting learning for children and adults with autism, who may find social interactions difficult. Several VR environments have been developed, such as virtual cafes, schools, or job interviews [64]. VR allows role play and practice skills without the threat of real-world consequences [65].

One meta-analysis by Barton et al [66] evaluated the effects of technology-aided support in comparison with a control condition on improving a mix of primary skills (ie, communication, academic, engagement/task completion, social, emotion recognition, and adaptive). For VR-based interventions specifically, 2 studies using group designs amounting to a small sample size of 30 individuals were included. One study comprised children with high-functioning autism for social interaction training and the other study comprised adults with autism spectrum for job interview

training. Evidence was thus evaluated to be of very low quality, with heterogeneity and publication bias not being reported for the subanalysis. The meta-analysis yielded a nonsignificant estimated effect size of 0.37 (95% CI -1.71 to 2.46). Moreover, follow-up results were not evaluated.

In summary, there are insufficient quality data to classify VR as an evidence-based practice among individuals with autism.

Neurocognitive Disorders

Individuals with neurocognitive disorders (ie, mild cognitive impairment or dementia) may benefit from VR-based interventions that promote simulations of functional learning, the transfer of learned functions to daily life, and relaxation [67].

A meta-analysis by Kim et al [67] analyzed the effects of different VR-based intervention platforms for individuals with mild cognitive impairment and dementia. The authors found an overall small effect size for VR, including executive, emotion, fitness, and cognition outcomes ($d=0.29$; 95% CI 0.16 to 0.42). Larger improvements were found for patients with mild cognitive impairment compared with patients with dementia or mixed samples. With regard to their subanalysis for experimental and control group allocation, random allocation ($d=0.36$) and no randomization ($d=0.4$) showed small-to-moderate effects, which were larger than those with a one-group design ($d=0.15$). When subdividing the different outcomes, the effect sizes for cognitive functions ($d=0.42$) were higher and significant in comparison with emotion ($d=0.14$) and executive functions ($d=0.07$). Overall, evidence graded as low to low-to-moderate quality was based on a mix of impairments provided from 11 studies with mixed designs with significant heterogeneity; the authors stated that publication bias was not a concern. There was also a lack of follow-up assessments and no comparison with active controls.

In summary, low to low-to-moderate quality evidence indicated that VR interventions may positively affect various clinical outcomes among patients with cognitive impairment and thus improve cognitive and routine functions. However, these VR-based interventions were not compared with active controls.

Discussion

This meta-review aimed to summarize the current state of evidence on the efficacy of VR-based interventions for psychiatric disorders by evaluating the data provided by meta-analytical studies. Cumulating evidence on various anxiety disorders and posttraumatic stress disorder showed that VR-based interventions displayed overall medium-to-large effects in comparison with inactive controls. However, there was globally no significant difference in comparison with standard evidence-based approaches at posttreatment, apart from significant differences with classical evidence-based interventions ($g=0.353$ in favor of VR) for aviophobia. With limited evidence on the superiority of one over the other, these findings suggest that both VR-based and standard evidence-based therapies are as effective for anxiety-related disorders at posttreatment. Furthermore, although results may not be dissimilar among interventions in the short term, preliminary data on aviophobia and panic disorder have highlighted that the effects of VR appear to be sustained in time, and subjects may fare better in the long term than with active controls. This suggests that although the effects of conventional treatments diminish in time, the effects of VR appear to be maintained, leading to longer-lasting positive outcomes. Such differential outcomes may be explained by the advantages of VR over classical and in vivo exposure-based interventions, comprising a more flexible and personalized approach where the therapist can better control the content of exposure (eg, including turbulence in the exposure of flight phobia), exposure rhythm, and repetition of scenarios [68-70].

VR interventions have also shown promise in the treatment of other disorders included in this meta-review. First, although there are only a few VR interventions that have been developed specifically for individuals with mood disorders [58,59], VR-based therapies have been reported to be effective in the short term to reduce depressive symptoms comorbid with anxiety-related disorders. Second, neurocognitive disorders seem to benefit from VR-based interventions with overall small effects on clinical outcomes such as cognition and emotion. The interaction provided in VR environments may therefore improve well-being, routine functions, and cognition among patients with cognitive impairments by stimulating them. However, it is unknown if VR fares better than conventional treatments for this population. As for autism, given the core impairments in social communication and interaction, it is contended that VR may have a potential for training in highly controlled social scenarios, allowing patients to rehearse interactions/responses [64]. However, no support was

observed for the efficacy of VR for neurodevelopmental disorders on social skills training, but this was based on limited low-quality studies on autism [64]. Similarly, VR environments have been created to enable skills training of everyday tasks among patients with schizophrenia, such as to help support treatment follow-up and medication taking. However, the retrieved meta-analysis for compliance among patients with schizophrenia yielded no significant effects based on the low-quality studies included [63].

As observed, meta-analyses serve as a useful tool to provide a global overview of the benefits of VR for patients affected by psychiatric disorders. The quality of evidence was evaluated as being quite variable, ranging from very low to moderate quality. Several reasons account for the lower quality of evidence. First, many meta-analyses included a limited number of RCTs within their analyses, thereby also lacking large sample sizes. Meta-analyses with a larger number of randomized trials were provided for aviophobia [48], posttraumatic stress disorder [57], and depressive symptoms [49]. Among these meta-analyses, Cardoso et al [48] conducted moderator analyses and observed that the quality of RCTs was a significant moderator, with lower quality trials yielding larger effect sizes. Although few highlighted this as a concern, it remains of importance because a RCT with methodological issues, such as lack of blinding, is insufficient to create evidence-based practice. Thus, the quality of the studies should be taken into account to understand the efficacy of interventions. Second, for certain psychiatric disorders such as autism and mild cognitive impairment and dementia, no analysis was conducted evaluating long-term effects and comparing VR-based interventions with active controls. Moreover, the outcomes were less well-defined in both disorders. Third, when they were reported, results often displayed moderate-to-high heterogeneity, which may suggest the presence of subgroups of patients that may better respond to VR than others. Unfortunately, most meta-analyses did not report heterogeneity. Finally, although several meta-analyses did not report publication bias, many noted the presence of publication bias, which may suggest the possibility of either overestimating or underestimating the results. This reinforces the importance of registering the conducted studies.

Furthermore, numerous psychiatric symptoms and disorders that are treatable by VR interventions have not been examined by meta-analytical investigation. For example, although we retrieved only one meta-analysis on compliance for schizophrenia [63], the past decade has seen an emergence in VR treatment for other symptoms such as positive symptoms of psychosis (ie, delusions and

auditory verbal hallucinations). These therapies have shown important benefits in psychotic symptomatology, with large effects being observed for both delusions and auditory verbal hallucinations in several trials [71-74]. As a second area of interest, traditional psychological interventions in the field of addiction generally teach individuals new skills to avoid high-risk situations, to refuse substance offers, and to ultimately better cope with cue- and stress-related craving. However, these conventional treatments, such as imaginal cue exposure therapy, have provided mixed findings [75-78], which may be improved by using VR [79]. VR technology may add effectiveness to standard treatments (ie, cue exposure treatment) owing to its capacity to induce greater subjective and physiological craving, which may prompt the generalization of treatment effects to real-life daily activities [80]. A limited amount of research has been conducted to date on the efficacy of VR-based cue exposure approaches for addiction, which aim to extinguish craving and prevent relapses. Promising results from case reports and small trials on subjective and physiological outcomes have emerged for nicotine [81-83], alcohol use disorder [80,84,85], and pathological gambling [86]. Furthermore, research on treatments for eating disorders has paralleled the methods used in the treatment of addiction and adapted them for food cues and environmental settings key to eating behaviors [87]. These interventions have aimed to improve eating disorders, with outcomes including craving, weight regain, and eating patterns [88-91]. Finally, VR may show potential for the treatment of more deviant behaviors such as violence-related outcomes in psychiatric samples. VR may provide a solution to the shortcomings of conventional interventions for violence (ie, clinicians cannot ethically place offenders in at-risk situations) by enabling individuals to be immersed into virtual simulations of real-life events under the control of the clinician [92,93]. Preliminary studies in at-risk populations have shown reductions in anger and impulsivity, improvements in conflict resolution skills and empathy levels, and decreases in aggression (Dellazizzo et al [94]). Hitherto, clinical research with novel VR development could make an important contribution to patient care [61], mostly when traditional face-to-face interventions may be more limited or cannot be conducted. Although no meta-analytical evidence was available for the disorders stated above at the time of our literature search, there is preliminary support for the use of VR-based interventions to improve the treatment of symptoms of other psychiatric disorders. Nevertheless, research remains to be generally limited by fewer studies, small samples, lack of control groups (mainly standard evidence-based interventions), and lack of follow-up. In this sense, future research using strong methodology (ie, single-blinded RCTs with

large samples) is required to determine whether VR approaches yield additional benefits over standard treatment and whether these effects last over time.

In the above efficacy studies, some key aspects remain to be further investigated. With the rise of personalized medicine, future research should be encouraged to achieve a better understanding of factors that may play a role in VR outcomes and help explain different effects from usual treatment. These factors may include patient characteristics (eg, age, gender, and personality traits) and the severity of the disorder (eg, comorbidities, treatment resistance); certain patients may indeed be more susceptible to better respond to these VR approaches. For instance, a meta-analysis by Cardoso et al [48] on the symptoms of aviophobia found that the age of the participants was a significant moderator, explaining the difference in efficacy of VR-based interventions at posttreatment, with greater effects among younger individuals. In addition, the design of the virtual environments and exposure approach of the therapy may have a role in the therapeutic outcome, which warrants further investigation. Hence, it may be suggested that patients who fully experience the VR paradigm as realistic (ie, higher level of immersion and sense of presence) may respond better to the intervention [49,61]. This may be possible with the use of more recent technologies, which are more immersive and closely resemble the real world. Improved engagement with the virtual environment, with the inclusion of social dynamic interactions via tailored avatars, may similarly have a role in the efficacy of the intervention and heighten the sense of presence and immersion [79]. These dynamic interactions may enable patients to engage with the VR environment in a more naturalistic and intuitive way [95,96]. It is noteworthy that the sense of immersion may be increased by incorporating senses other than vision into the VR environment, such as hearing and smell. Supplemental studies are needed to evaluate the effects of these factors to possibly improve the efficacy of VR-based treatments.

Conclusions

VR provides opportunities to go over and beyond traditional interventions and allows tailoring approaches to each individual, thereby possibly improving efficacy and the maintenance of skills. With variable quality of evidence, meta-analytical literature suggests positive outcomes in the VR treatment of psychiatric conditions, mainly anxiety-related disorders. VR-based interventions are better than inactive controls and generally show similar effects when compared with evidence-based approaches for these disorders. Preliminary findings also suggest that the effects of VR may

be long-lasting. Furthermore, VR has shown efficacy for the treatment of depressive symptoms and neurocognitive disorders. However, support for the use of VR in the treatment of social skills in autism and compliance in schizophrenia is lacking. There are also numerous VR studies that were not included in meta-analyses that targeted other psychiatric symptoms and disorders (ie, psychotic symptoms, addiction); these have also shown prefatory beneficial outcomes. Nevertheless, more research is necessary in the field of psychiatry to establish high-quality evidence with the use of gold-standard evidence from well-designed RCTs comprising large samples. As current VR treatments have not clearly shown superiority over conventional treatments, future VR-based interventions should focus on developing innovative approaches for complex and treatment-resistant symptoms that are difficult to address with traditional treatment. Research is also warranted to evaluate the aspects enabling the better use of VR and examine the specificity of VR-based interventions. As soon as more studies become available, systematic meta-regression analyses could statistically examine the influence of certain variables on the efficacy of VR for improving personalized patient care.

Acknowledgments

No funding was provided for this study. Nonetheless, LD and ML are holders of scholarships from the Fonds de Recherche du Québec en Santé. SP is the holder of the Eli Lilly Canada Chair in schizophrenia research. AD is the holder of a junior 2 salary award from the Fonds de Recherche du Québec en Santé.

Authors' Contributions

LD, SP, and AD contributed to study planning and design. LD and ML conducted the literature search. LD wrote the paper. All authors provided critical revisions for the paper.

Conflicts of Interest

None declared.

Abbreviations

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RCT: randomized controlled trial

VR: virtual reality

Multimedia Appendix

Multimedia Appendix 1. Electronic search strategy for the meta-review conducted.

Multimedia Appendix 2. Details of the retrieved studies included in the meta-review.

Multimedia Appendix 3. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Checklist.

References

1. Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T, Degenhardt L, Whiteford HA, Vos T. Excess Mortality from Mental, Neurological, and Substance Use Disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. In: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME, eds. *Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 4)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank (c) 2016 International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.; 2016.
2. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health*. In. Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2018.
3. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012;21(3):169-184.
4. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):327-335.
5. Pratt LA, Brody DJ. Depression in the U.S. household population, 2009-2012. *NCHS Data Brief.* 2014(172):1-8.
6. Whitney DG, Peterson MD. US National and State-Level Prevalence of Mental Health Disorders and Disparities of Mental Health Care Use in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(4):389-391.
7. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry.* 2007;6(3):168-176.
8. Baranne ML, Falissard B. Global burden of mental disorders among children aged 5–14 years. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health.* 2018;12(1):19.
9. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Current Psychiatry Reports.* 2019;21(2):10.

10. Trautmann S, Rehm J, Wittchen H-U. The economic costs of mental disorders. *EMBO reports*. 2016;17(9):1245-1249.
11. Huhn M, Tardy M, Spineli LM, et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):706-715.
12. Harvey AG, Gumpert NB. Evidence-based psychological treatments for mental disorders: modifiable barriers to access and possible solutions. *Behav Res Ther*. 2015;68:1-12.
13. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117166.
14. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Jama*. 2010;303(1):47-53.
15. Barbui C, Purgato M, Abdulmalik J, et al. Efficacy of psychosocial interventions for mental health outcomes in low-income and middle-income countries: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(2):162-172.
16. Menon J, Kandasamy A. Relapse prevention. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(Suppl 4):S473-s478.
17. Swift JK, Greenberg RP. A treatment by disorder meta-analysis of dropout from psychotherapy. *Journal of Psychotherapy Integration*. 2014;24(3):193-207.
18. Rizzo A, Kim G. A SWOT Analysis of the Field of Virtual Rehabilitation and Therapy. *Presence Teleoperators & Virtual Environments*. 2005;14:119-146.
19. Fernández-Alvarez J, Colombo D, Botella C, García-Palacios A, Riva G. Virtual Reality for Anxiety and Stress-Related Disorders: A SWOT Analysis. 2019; Cham.
20. Rebenitsch L, Owen C. Review on cybersickness in applications and visual displays. *Virtual Reality*. 2016;20(2):101-125.
21. Fernandez-Alvarez J, Rozental A, Carlbring P, et al. Deterioration rates in Virtual Reality Therapy: An individual patient data level meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2019;61:3-17.
22. Riva G. Virtual reality in psychotherapy: review. *CyberPsychology & Behavior*. 2005;8(3):220-230.
23. Park MJ, Kim DJ, Lee U, Na EJ, Jeon HJ. A Literature Overview of Virtual Reality (VR) in Treatment of Psychiatric Disorders: Recent Advances and Limitations. *Front Psychiatry*. 2019;10:505.
24. Valmaggia LR, Latif L, Kempton MJ, Rus-Calafell M. Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: an systematic review of recent evidence. *J Psychiatry research*. 2016;236:189-195.
25. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. New York, NY: Oxford University Press; 2000.

26. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need?: A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 2010;35(2):215-247.
27. Schmidt FL, Hunter JE. *Methods of Meta-Analysis: Correcting Error and Bias in Research Findings*. In: Third Edition ed. 55 City Road, London 2015: <https://methods.sagepub.com/book/methods-of-meta-analysis-3e>. Accessed 2020/04/29.
28. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic press; 2013.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-415.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1303-1310.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1294-1302.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1277-1282.
33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013.
35. Wiederhold BK, Riva G. Virtual Reality Therapy: Emerging Topics and Future Challenges. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2019;22(1):3-6.
36. Morina N, Ijntema H, Meyerbrocker K, Emmelkamp PM. Can virtual reality exposure therapy gains be generalized to real-life? A meta-analysis of studies applying behavioral assessments. *Behav Res Ther*. 2015;74:18-24.
37. Opris D, Pinte S, Garcia-Palacios A, Botella C, Szamoskozi S, David D. Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a quantitative meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2012;29(2):85-93.
38. Powers MB, Emmelkamp PMG. Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*. 2008;22(3):561-569.
39. Abramowitz JS. The practice of exposure therapy: relevance of cognitive-behavioral theory and extinction theory. *Behav Ther*. 2013;44(4):548-558.
40. Foa EB, Kozak MJ. Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull*. 1986;99(1):20-35.
41. Foa EB, Huppert JD, Cahill SP. *Emotional Processing Theory: An Update*. In: *Pathological anxiety: Emotional processing in etiology and treatment*. New York, NY, US: The Guilford Press; 2006:3-24.

42. Craske MG, Kircanski K, Zelikowsky M, Mystkowski J, Chowdhury N, Baker A. Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther.* 2008;46(1):5-27.
43. Slater M, Steed A, McCarthy J, Maringelli F. The influence of body movement on subjective presence in virtual environments. *Hum Factors.* 1998;40(3):469-477.
44. Wiederhold BK, Wiederhold MD. *Virtual reality therapy for anxiety disorders: Advances in evaluation and treatment.* American Psychological Association; 2005.
45. Lindner P, Miloff A, Hamilton W, et al. Creating state of the art, next-generation Virtual Reality exposure therapies for anxiety disorders using consumer hardware platforms: design considerations and future directions. *Cogn Behav Ther.* 2017;46(5):404-420.
46. Krijn M, Emmelkamp PM, Olafsson RP, Biemond R. Virtual reality exposure therapy of anxiety disorders: a review. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(3):259-281.
47. Parsons TD, Rizzo AA. Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2008;39(3):250-261.
48. Cardoso RAI, David OA, David DO. Virtual reality exposure therapy in flight anxiety: A quantitative meta-analysis. *Computers in Human Behavior.* 2017;72:371-380.
49. Fodor LA, Coteș CD, Cuijpers P, Szamoskozi Ș, David D, Cristea IA. The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Scientific Reports.* 2018;8(1):10323.
50. Kampmann IL, Emmelkamp PM, Morina N. Meta-analysis of technology-assisted interventions for social anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2016;42:71-84.
51. Carl E, Stein AT, Levihn-Coon A, et al. Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anxiety Disord.* 2019;61:27-36.
52. Chesham RK, Malouff JM, Schutte NS. Meta-Analysis of the Efficacy of Virtual Reality Exposure Therapy for Social Anxiety. *Behaviour Change.* 2018;35(3):152-166.
53. Cusack K, Jonas DE, Forneris CA, et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016;43:128-141.
54. Botella C, Garcia-Palacios A, Guillen V, Banos RM, Quero S, Alcaniz M. An adaptive display for the treatment of diverse trauma PTSD victims. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2010;13(1):67-71.
55. Gerardi M, Cukor J, Difede J, Rizzo A, Rothbaum BO. Virtual reality exposure therapy for post-traumatic stress disorder and other anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(4):298-305.
56. Gonçalves R, Pedrozo AL, Coutinho ES, Figueira I, Ventura P. Efficacy of virtual reality exposure therapy in the treatment of PTSD: a systematic review. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e48469.
57. Deng W, Hu D, Xu S, et al. The efficacy of virtual reality exposure therapy for PTSD symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019;257:698-709.

58. Shah LB, Torres S, Kannusamy P, Chng CM, He HG, Klainin-Yobas P. Efficacy of the virtual reality-based stress management program on stress-related variables in people with mood disorders: the feasibility study. *Arch Psychiatr Nurs*. 2015;29(1):6-13.
59. Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res*. 2001;48(2-3):335-342.
60. Lindner P, Hamilton W, Miloff A, Carlbring P. How to Treat Depression With Low-Intensity Virtual Reality Interventions: Perspectives on Translating Cognitive Behavioral Techniques Into the Virtual Reality Modality and How to Make Anti-Depressive Use of Virtual Reality-Unique Experiences. *Front Psychiatry*. 2019;10:792.
61. Maples-Keller JL, Bunnell BE, Kim SJ, Rothbaum BO. The Use of Virtual Reality Technology in the Treatment of Anxiety and Other Psychiatric Disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2017;25(3):103-113.
62. Rus-Calafell M, Garety P, Sason E, Craig TJK, Valmaggia LR. Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: a systematic review of its utility, acceptability and effectiveness. *Psychological medicine*. 2018;48(3):362-391.
63. Valimaki M, Hatonen HM, Lahti ME, et al. Virtual reality for treatment compliance for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):Cd009928.
64. Parsons S. Authenticity in Virtual Reality for assessment and intervention in autism: A conceptual review. *Educational Research Review*. 2016;19:138-157.
65. Parsons S, Mitchell P. The potential of virtual reality in social skills training for people with autistic spectrum disorders. *J Intellect Disabil Res*. 2002;46(Pt 5):430-443.
66. Barton EE, Pustejovsky JE, Maggin DM, Reichow B. Technology-Aided Instruction and Intervention for Students With ASD: A Meta-Analysis Using Novel Methods of Estimating Effect Sizes for Single-Case Research. *Remedial and Special Education*. 2017;38(6):371-386.
67. Kim O, Pang Y, Kim J-H. The effectiveness of virtual reality for people with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):219.
68. Botella C, Fernandez-Alvarez J, Guillen V, Garcia-Palacios A, Banos R. Recent Progress in Virtual Reality Exposure Therapy for Phobias: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(7):42.
69. Emmelkamp PM. Technological innovations in clinical assessment and psychotherapy. *Psychother Psychosom*. 2005;74(6):336-343.
70. Krijn M, Emmelkamp PM, Olafsson RP, et al. Fear of flying treatment methods: virtual reality exposure vs. cognitive behavioral therapy. *Aviat Space Environ Med*. 2007;78(2):121-128.
71. Freeman D, Bradley J, Antley A, et al. Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: randomised controlled experimental study testing how to reduce delusional conviction. *Br J Psychiatry*. 2016;209(1):62-67.

72. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T, et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):31-40.
73. Leff J, Williams G, Huckvale MA, Arbuthnot M, Leff AP. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry*. 2013;202:428-433.
74. du Sert OP, Potvin S, Lipp O, et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia research*. 2018;197:176-181.
75. Conklin CA, Tiffany ST. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. *Addiction*. 2002;97(2):155-167.
76. McHugh RK, Hearon BA, Otto MW. Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(3):511-525.
77. Jhanjee S. Evidence based psychosocial interventions in substance use. *Indian J Psychol Med*. 2014;36(2):112-118.
78. Carroll KM, Onken LS. Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1452-1460.
79. Hone-Blanchet A, Wensing T, Fecteau S. The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8.
80. Lee JH, Kwon H, Choi J, Yang BH. Cue-exposure therapy to decrease alcohol craving in virtual environment. *Cyberpsychol Behav*. 2007;10(5):617-623.
81. Choi JS, Park S, Lee JY, et al. The effect of repeated virtual nicotine cue exposure therapy on the psychophysiological responses: a preliminary study. *Psychiatry Investig*. 2011;8(2):155-160.
82. Pericot-Valverde I, Garcia-Rodriguez O, Ferrer-Garcia M, Secades-Villa R, Gutierrez-Maldonado J. Virtual reality for smoking cessation: a case report. *Stud Health Technol Inform*. 2012;181:292-296.
83. Park CB, Choi JS, Park SM, et al. Comparison of the effectiveness of virtual cue exposure therapy and cognitive behavioral therapy for nicotine dependence. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2014;17(4):262-267.
84. Son JH, Lee SH, Seok JW, et al. Virtual Reality Therapy for the Treatment of Alcohol Dependence: A Preliminary Investigation With Positron Emission Tomography/Computerized Tomography. *J Stud Alcohol Drugs*. 2015;76(4):620-627.
85. Lee SH, Han DH, Oh S, et al. Quantitative electroencephalographic (qEEG) correlates of craving during virtual reality therapy in alcohol-dependent patients. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;91(3):393-397.
86. Bouchard S, Robillard G, Giroux I, et al. Using Virtual Reality in the Treatment of Gambling Disorder: The Development of a New Tool for Cognitive Behavior Therapy. *Front Psychiatry*. 2017;8:27.

87. Bordnick PS, Carter BL, Traylor AC. What virtual reality research in addictions can tell us about the future of obesity assessment and treatment. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(2):265-271.
88. de Carvalho MR, Dias TRS, Duchesne M, Nardi AE, Appolinario JC. Virtual Reality as a Promising Strategy in the Assessment and Treatment of Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder: A Systematic Review. *Behav Sci (Basel)*. 2017;7(3).
89. Gutierrez-Maldonado J, Wiederhold BK, Riva G. Future Directions: How Virtual Reality Can Further Improve the Assessment and Treatment of Eating Disorders and Obesity. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2016;19(2):148-153.
90. Manzoni GM, Cesa GL, Bacchetta M, et al. Virtual Reality-Enhanced Cognitive-Behavioral Therapy for Morbid Obesity: A Randomized Controlled Study with 1 Year Follow-Up. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2016;19(2):134-140.
91. Clus D, Larsen ME, Lemey C, Berrouiguet S. The Use of Virtual Reality in Patients with Eating Disorders: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2018;20(4):e157.
92. Hubal RC, Fishbein DH, Sheppard MS, Paschall MJ, Eldreth DL, Hyde CT. How Do Varied Populations Interact with Embodied Conversational Agents? Findings from Inner-city Adolescents and Prisoners. *Comput Human Behav*. 2008;24(3):1104-1138.
93. Rovira A, Swapp D, Spanlang B, Slater M. The Use of Virtual Reality in the Study of People's Responses to Violent Incidents. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:59.
94. Dellazizzo L, Potvin S, Bahig S, Dumais A. Comprehensive review on virtual reality for the treatment of violence: implications for youth with schizophrenia. *npj Schizophrenia*. 2019;5(1):11.
95. Rizzo AA, Buckwalter JG, Neumann U. Virtual reality and cognitive rehabilitation: A brief review of the future. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1997;12(6):1-15.
96. Anderson PL, Rothbaum BO, Hodges L. Virtual reality: using the virtual world to improve quality of life in the real world. *Bull Menninger Clin*. 2001;65(1):78-91.

Figures and Tables

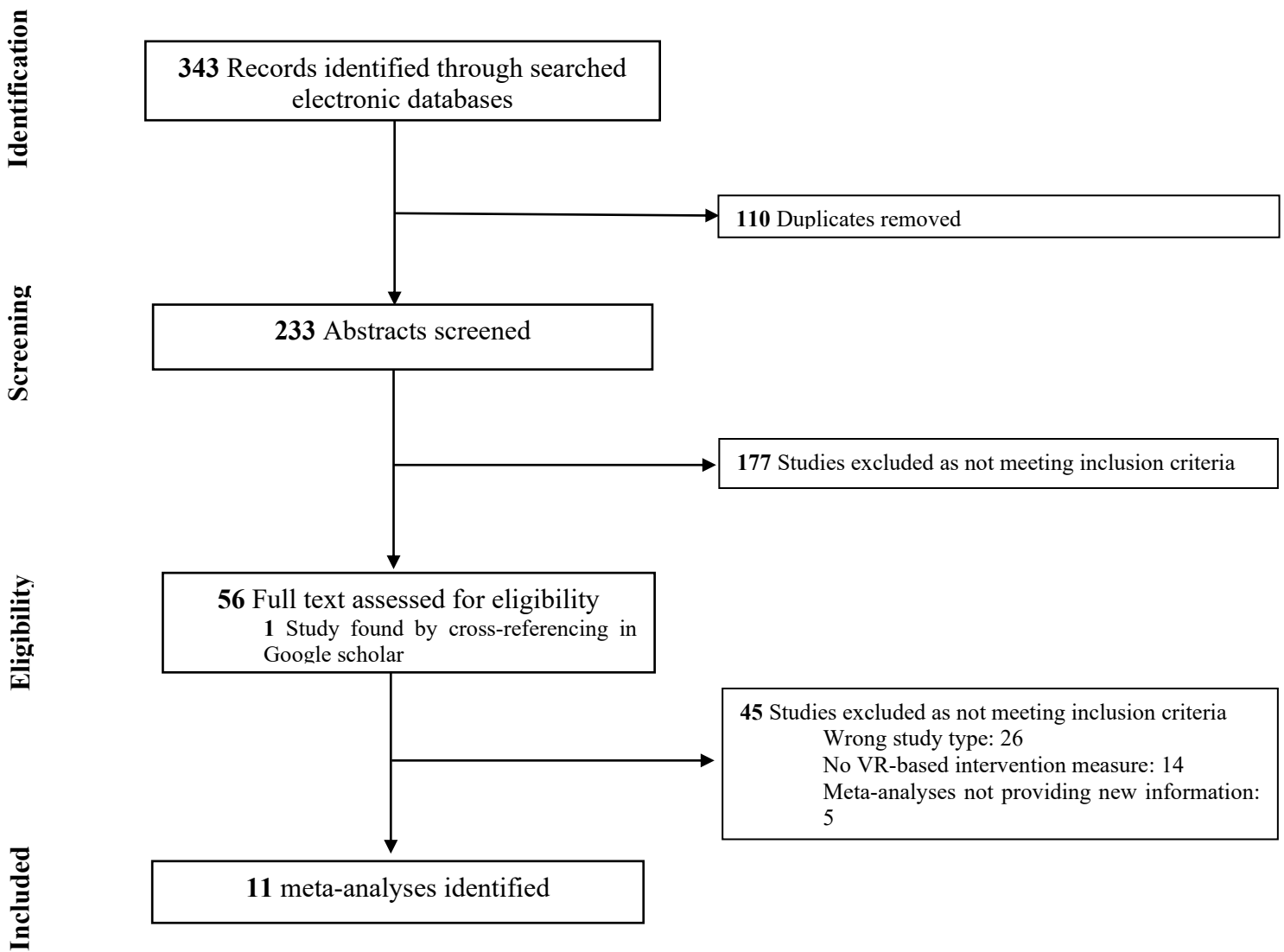


Figure 1. Flow-chart depicting the search strategy employed to find the meta-analyses to include in this review

Article 2. Comprehensive review on virtual reality for the treatment of violence: Implications for youth with schizophrenia

Laura Dellazizzo

Stéphane Potvin

Sami Bahig

Alexandre Dumais

Publié dans *Npj schizophrenia* (2019).

Abstract

Youth violence is a complex and multifactorial issue that has severe health and social consequences. While treatment options exist to treat/reduce violence in at-risk populations such as schizophrenia, there remains limitations in the efficacy of current interventions. Virtual Reality (VR) appears to be a unique possibility to expose offenders and to train coping skills in virtual situations that are capable of eliciting aggression-relevant behavior without threatening others. The focus of this paper is to provide a comprehensive review of studies using VR to manage violence across several at-risk populations, with a particular emphasis on youth with schizophrenia. Despite the encouraging success of VR applications for the treatment of different mental health problems, no studies have explored the usability of VR to specifically treat violence in patients with schizophrenia. A limited number of studies have focused on violence risk factors in other mental health problems (i.e., emotion regulation in individual suffering from post-traumatic disorders) that may be targeted in treatments to reduce the risk of violence. The preliminary studies using VR as a therapeutic element have shown reductions in anger, improvements in conflict resolution skills as well as in empathy levels and decreases in aggression. Possible applications of these interventions in youth with schizophrenia will be discussed.

Keywords

Violence, Virtual reality, Treatment, Youth, Schizophrenia

Introduction

Violence is a complex and multifactorial issue that has severe health and social consequences 1. The World Health Organization estimates that around 1.6 million deaths worldwide are due to violence, with 10 to 40 times as many physical injuries requiring medical attention 1. Youth violence in particular encompasses a myriad of behaviors ranging from homicide to lesser forms of aggressive behavior, such as bullying. It is a leading cause of death in young people and results in more than half a million medically treated physical injuries each year 2. The impact of youth violence goes well beyond physical consequences. Youth who experience violence as victims,

perpetrators, or witnesses are at an augmented risk of physical health problems, engaging in other health risk behaviors, long-term emotional, behavioral and mental health problems as well as suicidal behaviors 3-5. Victims of violence are in their turn also at risk of perpetrating violence towards others 6.

Violence often begins early in the life course of an individual and many adolescents engaging in youth violence show patterns of disruptive behavior in early childhood 7. Adolescence and young adulthood are a time of heightened risk-taking behavior. Notably, there are diverse developmental trajectories that may lead to aggressive behaviors during adolescence and young adulthood 8. These pathways often begin with more mild behaviors (i.e., defiant behavior, delinquency) and progress to more severe behaviors later in life. While no sole risk factor alone leads to the development of violence, numerous factors associated with the future perpetration of violence are apparent early in the individual's lifespan 9. These factors may be targeted in interventions to reduce the proclivity towards violence and include difficulties in emotion regulation (i.e., anger/hostility), self-regulatory symptoms (impulsivity), problem-resolution and social skills as well as empathy 10-13.

Markedly, emotional instability and behavioral impulsivity, amongst other problems, are also observed across numerous at-risk populations such as those with psychiatric disorders (i.e., post-traumatic stress disorder (PTSD), personality disorders and severe mental illnesses), which are at an elevated risk of violence in comparison to the general population 14,15. More particularly related to severe mental disorders, such as schizophrenia, research asserts that these disorders are associated with an increased risk of violent and non-violent crime 16. It has also been shown that those with severe mental illnesses are at a greater risk of having multiple incarcerations compared to those without these disorders 17-19. While clear diagnoses of schizophrenia are infrequently given prior to early adulthood and are less common in juvenile justice settings 20, some youth may display psychotic-like symptoms that are possible expressions of an early form of a psychotic disorder 21. These symptoms may additionally lead to violent behavior 22. Different etiological subtypes of violence in psychosis have suggested that violent behaviors: (i) are directly associated with positive psychotic symptoms, (ii) result from a comorbidity with personality disorders, and (iii) are triggered by impaired impulse control 23. Patients who exhibit antisocial behavior at a young age and continue to do so throughout their lifetime usually engage in violence prior to illness inception. Most acts of violence are committed by this antisocial subgroup. On the other hand,

patients who show no sign of antisocial activity prior to illness and then commence an offending trajectory afterwards often exhibit a chronic course of schizophrenia, and display severe patterns of violence. In this latter subgroup, improving the symptomology of schizophrenia (i.e., reducing hallucinations and delusions) may reduce violence also, which is not necessarily the case for the former subgroup 24.

Designing interventions to decrease the risk of violence in any psychiatric population is not an easy task and should address multiple risk factors. Some pharmacological interventions have been shown to have an effect in violence and hostility reduction 25. More prominently, in addition to being effective for treatment-resistant schizophrenia, clozapine has been regarded as the treatment of choice for persistent violence in comparison to other second-generation antipsychotics (i.e., olanzapine, risperidone) 26,27. Other pharmacological treatments such as benzodiazepines and anticonvulsants have shown mitigated results 28,29. Furthermore, non-pharmacological interventions to manage violence are not widely available and the results are not clearly conclusive 30. Some evidence exists for psychological interventions (i.e., cognitive behavioral therapy (CBT)) for anger, aggression and recidivism 31,32. Though, their effect sizes are at best moderate and it remains unclear whether their benefits would last in time and remain in higher-quality studies 33. Several restrictions to current interventions aiming to reduce aggression have been stated such as limited exposure to provocations to practice anger management in real-life situations, limited social skills training and difficulties in engaging at-risk populations in treatment 34. Furthermore, interventions for violence have been shortcoming as researchers/clinicians cannot ethically put individuals in a dangerous situation, even after providing them the skills to manage the corresponding situation, nor can they follow offenders in their daily lives while awaiting for the occurrence of risky situations to provide intervention skills 35.

Virtual reality (VR) offers a possible remedy to such problems as it has been shown that individuals tend to respond realistically to virtual simulations of real-life events 36. At the same time, the depicted situations are under the control of the clinician. Virtual environments have become a strong tool in mental health 37,38. In regards to violence, VR provides an instrument to study violent behaviors without exposing individuals to any true threat and thus overcomes the ethical issues that arise in non-VR projects 39,40. This has been previously shown in several studies in which VR was used to assess sexually deviant behaviors of child molesters, and to study bystander

responses to a violent incident to better understand helping and aggressive behaviors 36,41. Particularly, VR seems to be a unique possibility to expose offenders and to train coping skills in virtual environments that are able to elicit aggression-relevant behavior without jeopardizing others 42. Incorporating VR into treatment provides practitioners with more options leading to greater success with specific groups of offenders 43. Though, limited studies have explored the use of VR to manage and treat violence and none to our knowledge has been conducted specifically in schizophrenia. For this reason, the primary scope of this article is to first review available literature regarding interventions using VR to manage factors associated with violence (i.e., emotion regulation, empathy) in any potential at-risk populations. Since these studies are not conducted in a population diagnosed with schizophrenia, we will then discuss how the developed interventions targeting common difficulties may be adapted for the management of violence in youth with schizophrenia. The secondary scope is to further review VR therapies that are on risk factors of violence more specific to schizophrenia (i.e., hallucinations, persecutory delusions). We will also discuss their possible implications for reducing violence.

Methods

Search strategy

A search was conducted on the electronic databases of PubMed, PsycINFO and Google Scholar from the year 1990 (when VR began to be used in mental health) using search terms chosen to be inclusive for virtual reality (e.g., “virtual”, “virtual reality”, “VR”), violent behaviors or related constructs (e.g., “violence”, “aggression”, “anger”) and interventions (e.g., “intervention”, “therapy”). Reference lists were scanned by hand to identify additional studies. Searches were completed by January 2019. Abstracts and full texts were screened by L.D. and S.B. No setting, date or geographical restrictions were applied; searches were limited to English or French language sources.

Study eligibility

We did not restrict the search to any specific psychiatric population or any particular age group to achieve a maximum number of studies. Studies were included so long as they (1) enrolled any participants who received an intervention that comprised any type of VR-component; (2) included a measure on a violent-related outcome (e.g., anger, impulsivity, aggression, conflict resolution,

empathy). This allowed in the inclusion of the most studies on the subject. As for our secondary scope, we searched literature for specific VR therapies for schizophrenia that targeted risk factors of violence such as psychotic symptoms (i.e., hallucinations, delusions). Studies were excluded if they (1) were only on victimization or bystander behaviors, (2) used serious games, (3) were case reports/case series. Full texts that were not accessible were excluded as well.

Data extraction

Data were extracted with a standardized form. Key information related to the sample and the intervention were recorded. The details of the studies may be found throughout Tables 1-6. Extracted data were independently crosschecked and any queries were resolved by discussion with A.D. and S.P. Furthermore, L.D. and S.P. independently undertook quality assessment using a set of criteria based on the GRADE Checklist 80. Studies were assigned: High, Moderate, Low and Very Low quality (see Supplementary material). To achieve a high standard of reporting data, the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines was followed 81.

Results

As for our primary scope, 12 studies were extracted: 4 measuring anger in individuals with PTSD, 2 measuring impulsivity in juvenile offenders, 2 assessing conflict resolution skills in adolescents and prisoners, 2 assessing empathy in violent offenders and middle school students and, lastly, 2 measuring aggression in veterans and forensic patients (see Tables 1-5). The latter study on forensic patients was a published protocol and did not present any results. As no studies were found using VR in schizophrenia or psychotic disorders to manage/treat violence, our secondary scope included VR interventions to treat psychotic symptoms related to violence. In all, 4 studies were extracted: 1 treating persecutory delusions and 3 treating auditory hallucinations (see Table 6). The PRISMA flowchart for the inclusion of studies in the review may be found in Figure 1. See also Figure 2 for a summary of the types of VR interventions assessing a violence-related component.

Emotion regulation: Anger

By eliciting strong reactions, VR environments may facilitate the treatment of anger 44. VR stress-provoking scenarios may enable individuals to develop self-regulatory skills and enhance exposure treatments to manage the expression of uninhibited anger 45. Four studies assessing anger as a

target symptom of stress-related disorders were carried (see Table 1). These studies are interesting since PTSD patients may respond aggressively to perceived threats, which may be similar to patients with schizophrenia developing persecutory delusions and acting violently on their beliefs.

To begin, Baños, et al. 46 conducted a controlled study comparing 9-weekly sessions of standard CBT to a CBT program with “EMMA’s World” in 39 patients with PTSD, Pathological Grief and Adjustment Disorders. EMMA’s World VR-system showed customized trauma-related environments that used symbols and tailored aspects to encourage emotional responses in patients. The system was, moreover, manipulated by the therapist. Such responses may in turn help patients to emotionally process negative events in a harmless setting. Results proceeding both interventions showed a significant decrease in the frequency and intensity of anger. Subsequently, Difede, et al. 47 conducted a pilot randomized trial on a 12-week VR exposure therapy in 25 patients with chronic PTSD following the World Trade Center (WTC) attacks. A computer simulation of the WTC attacks was used to enhance imaginal exposure therapy. In this context, many patients may prefer to avoid reminders of their traumatic event and are reluctant/incapable of visualizing effectively the distressing event. VR creates safe and controllable situations that may be more tolerable to individuals than in vivo exposure 48. The patients were randomized to obtain either a cognitive enhancer or a placebo before exposure. Both groups showed significant reductions in their PTSD symptoms including anger compared to the baseline, suggesting that VR exposure therapy may hold a promise for the treatment of chronic PTSD. Lastly, Beidel’s team used a Trauma Management Therapy (TMT) by adding VR to the exposure therapy component. First, their controlled pilot study evaluated the efficacy of a 3-week intensive outpatient program for combat-related PTSD in 112 veterans and active-duty personnel 49. Second, they conducted a randomized controlled study comparing the efficacy of 2 17-week interventions in veterans and active-duty personnel as well: (i) TMT combined with VR exposure therapy and (ii) VR exposure therapy combined with psychoeducation 50. The first phase of both treatment groups was VR exposure therapy. Both their studies indicated statistically significant decreases of core PTSD symptoms as well as significant decreases in anger. Particularly, the reduction in anger occurred after the VR exposure component of the intervention. Treatment gains were sustained at the 6-month follow-up. Overall, the preliminary results of these interventions for PTSD symptoms using a VR exposure component have shown promising results in anger management.

Impulsiveness

Impulsivity, which is seen in a number of psychiatric disorders including schizophrenia, has been shown to lead to problematic behaviors such as violence 51. The use of VR in cognitive training, mainly for the assessment of attention difficulties and rehabilitation, has been shown to be an alternative tool 52. Cho's team developed a cognitive training program with immersive VR based on a virtual classroom and electroencephalogram (EEG) biofeedback for symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) 53,54 (Table 2). The virtual classroom has been used previously to enable individuals to solve tasks while different stimuli were presented 52.

Their first clinical trial comprised 50 participants aged between 14 to 18 who had committed crimes in the past and who were in a youth detention center 53. While the adolescents did not have a formal diagnosis of ADHD, they did show signs of learning difficulties (i.e., inattentive, impulsive, hyperactive and distracted). They were assigned to either the (i) control group, (ii) desktop cognitive training group, (iii) desktop neurofeedback group, (iv) VR cognitive training group or (v) VR neurofeedback group. The non-VR and VR groups underwent 8 sessions over 2 weeks, while the control group had no training session. Cognitive training groups were meant to enhance focused and selective attention as well as sustained attention. The individuals in the neurofeedback training groups were connected to an EEG acquisition device. Once the EEG signal was greater than a targeted threshold level, the virtual environment would change as a positive reinforcement (a part of a puzzle in the virtual environment would be filled in until its completion). All participants performed a continuous performance task (CPT) before and after the complete training sessions. Commission errors were assumed to represent impulsive behavior. Similarly, their second study randomized 28 male juvenile offenders 54. The 3 groups consisted of a (i) control group (no training session), (ii) neurofeedback with VR group or (iii) neurofeedback only group (with a computer monitor). The VR and non-VR groups both underwent the same neurofeedback training tasks with the exception that the VR group could look around in the VR classroom. After training, both the VR and non-VR groups showed fewer commission errors. Although not significant, the VR group improved the most. This highlights that immersive VR may be added to neurofeedback to treat impulsivity.

Conflict resolution and social skills

Studies have also identified socio-cognitive predictors as risk factors for violence in schizophrenia such as poor conflict resolution, poor facial emotion recognition or reduced ability to discriminate intensities of facial emotions 55,56. VR is a good way to allow at-risk individuals practice vital social skills (i.e., emotional control, expressing one's preferences, negotiating, compromising and using non-provocative language) 35. Hubal, et al. 35 conducted 2 studies using embodied conversational agents (ECA) technology and hypothetical social situations (“virtual vignettes”) to help develop social competency skills in different at-risk populations (Table 3).

Their first study included 125 African-American male adolescents with half having a diagnosis of a conduct disorder. Whereas the experimental group received the Positive Adolescent Choices Training (PACT) including virtual vignettes, the other half did not receive the PACT intervention. The PACT prevention program aimed to improve anger management and social-cognitive skills. Vignettes were created to simulate provocative interpersonal social situations in a school setting. The authors noted that the participating adolescents were sufficiently engaged in the vignettes that they conducted risk-taking behavior even after exposure to the preventive materials. Those who received the PACT program were significantly more likely to use positive interaction skills during the post-intervention vignettes than those who were not exposed. Their results indicate some efficacy for the PACT intervention as well as for the use of VR vignettes. Findings also suggest that the PACT program may improve negotiation and conflict-resolution skills in adolescents who are at an elevated risk of becoming perpetrators and/or victims of violent behavior.

Their second study comprised a CBT program with a succession of ECA virtual vignettes in a sample of 226 adult male offenders. The CBT program aimed to aid offenders recognize situations in which they were likely to become aggressive, avoid such situations when suitable, and better cope with problems and behaviors related to aggression. The vignettes consisted of short, focused interactions to examine their discourse, behaviors, and decisions made in a real-world context. However, in comparison to their first study, there were no differences between baseline and post-treatment outcomes. They stipulated that this may have been due to the prisoners’ unfamiliarity with the technology as well as their unwillingness to express their responses being that they are more closely monitored in prison settings. Furthermore, this difference may have been due to the pre-defined fixed vignettes that were not personalized to the offenders’ specific needs.

Empathy

The perpetration of violent acts against others has been linked to a lack of empathy and to a deficit in the ability of offenders to put themselves in the standpoint of victims. Studies have also found that offenders have difficulties in accurately recognizing emotions (i.e., fear and anger) as stated above, which have been hypothesized to hinder offenders' empathetic responses 57. Providing individuals with empathy training may therefore help reduce aggressive behavior as well as hostile responses, while increasing the inclination to conduct socially appropriate behavior 58,59. Two studies have used VR scenarios to target empathy, both as a preventative measure and as skill-training (Table 4). In all, these studies further show that VR may have the potential to reduce the occurrence of violence by enabling both youth and adults to take on the role/perspective of victims of violent acts.

Ingram, et al. 60 designed VR scenarios that were meant to place adolescents in real-life situations, such as a party or in the hallway observing a fight. These scenarios were included in their program to prevent bullying. They therefore conducted a randomized pilot trial in 118 students to evaluate the effects of their VR enhanced bullying prevention program compared to business-as-usual. The study sample included any student and not solely students who had bullied others. Their results showed a significant increase in empathy levels after the VR intervention. Moreover, the latter intervention was associated with a reduction in the perpetration of bullying, which was mediated by empathy.

Seinfeld, et al. 61 used immersive VR to allow male offenders to experience virtual violent situations from the first-hand perspective of victims of domestic violence. Their study compared offenders to controls with no history of violence and found that VR perspective-taking enhanced emotion recognition in violent individuals. Hence, the findings showed that once offenders were put in the place of a female victim through VR, their fear recognition difficulties in female faces as well as their bias towards categorizing fear as happy improved. This study highlights that offenders may augment their emotion recognition skills by allowing them to change their perception through immersive VR, which may have an impact on violence reduction.

Aggression

Fairly few VR interventions have targeted aggression as a primary outcome. Two studies have developed interventions that have a direct impact on reducing aggressive behaviors in at-risk

populations (Table 5). Such VR therapies should allow patients to learn several key strategies to control their aggression that may be applied later in real-life situations.

Zinzow, et al. 62 used a driving simulator to place military populations with aggressive driving problems in personalized VR driving scenarios. They led a pilot study on 8 veterans using their 8-session intervention combining VR exposure to CBT. The latter integrated anxiety and anger management as well. During each VR exposure, the veterans had the possibility to practice CBT skills that they had learnt. Findings showed notable changes on measures of driving aggression and anger. The authors thus found significant declines of PTSD symptoms, hyperarousal in driving situations, anxiety/anger-related thoughts and behaviors and risky/aggressive driving, which lasted up to the follow-up.

Tuente, et al. 63 designed Virtual Reality Aggression Prevention Training (VRAPT), which is a treatment for reactive aggression in forensic populations. For the moment their research protocol has been published. The main goal of their ongoing randomized controlled trial is to evaluate the efficacy of their 16-biweekly individual training sessions using VR environments to reduce aggressive behaviors while comparing it to a waiting list in 128 forensic psychiatric inpatients. The VR environments place individuals in quarrelsome social situations with virtual individuals that are entirely controlled by an instructor (i.e., speech, emotional expressions and body movements). Patients may thus learn to control their aggressivity and practice their skills at their own pace in a safe environment. VRAPT is another intervention that may be personalized to each person's own objectives and difficulties. For the moment, they have stipulated that VRAPT will decrease aggressive behavior up to the 12-week follow-up as reported by patients and staff personnel. Other outcomes of interest also related to violence (i.e., anger and impulsivity) will be measured in their project. While the results of their study are not available yet, the intervention appears propitious for the treatment of violence more specifically. This intervention will certainly be of use for other populations and may be used as much as for preventative measures as for the management of violence.

Virtual reality therapies for schizophrenia: Potential impact on violence

Whereas research strongly supports the association between the occurrence of violence and psychosis, there are studies suggesting that the relation between symptomatology, violence and schizophrenia is not random, but directed by specific patterns of psychotic symptoms mainly

belonging to positive symptoms 16. In terms of positive symptoms, command hallucinations, paranoid delusions, persecutory hallucinations have all been shown to raise the risk of violent behavior towards others. These symptoms have been associated with a 3-fold increase in the odds of violence 64. Literature also suggests that feelings of distress in relation to these symptoms may predict violence 65,66. The content of the symptoms is likewise relevant. For instance, delusions of being spied on, persecution as well as beliefs that one has been replaced by an imposter have been associated with violence. This is predominantly the case when these delusional beliefs occur with suspiciousness, hostility and agitation 67-69. In addition, persecutory auditory verbal hallucinations are known to be distressing, as they often criticize the voice hearer, and occur with a significant frequency during extended periods of time 70. It has been suggested that command hallucination ordering individuals to conduct acts of violence toward others may increase their compliance and thus favor violent behavior 71. VR therapies have thus been developed to help patients cope with their distress and treat the presence of these psychotic symptoms 72.

Freeman, et al. 73 anticipated to establish the potential therapeutic use of VR for delusions (Table 6). They developed an intervention for patients with persecutory delusion and conducted a proof-of-concept study in which 30 patients were randomized to VR cognitive therapy or VR exposure. The virtual environments consisted of an underground train and an elevator. Each had gradations of difficulty based on the number of avatars placed around the patient. In comparison to exposure alone, the VR cognitive therapy led to large reductions in delusional conviction and real-life distress.

Avatar Therapy (AT) has been a new advancement for the treatment of auditory hallucinations. AT allows patients to create a visual representation (i.e., an avatar) of their persecutor. Patients are then encouraged to engage in a dialogue with their avatar animated entirely by the therapist. The therapeutic objective is to help patients gain control over their symptoms through emotion regulation. The results of the pilot trials of Leff, et al. 74 as well as du Sert, et al. 75 comparing AT to treatment-as-usual showed greater effects of AT on auditory verbal hallucinations. Craig, et al. 76 further conducted a larger single-blind randomized controlled trial comparing 7-weekly sessions of AT to supportive counselling in 150 patients with distressing auditory verbal hallucinations. Results showed large effects of the therapy on distress associated with auditory verbal hallucinations (Cohen's $d=0.8$) compared to supportive counselling.

While none of these VR interventions have measured a violent outcome, it may be hypothesized that treating these crucial risk factors may have an impact on managing and preventing violence. Future well-controlled studies in schizophrenia are necessary in this area that will measure both violence and psychotic symptoms.

Discussion

This review aimed to investigate the current state of knowledge regarding the treatment of violence using VR. A limited number of VR paradigms exists to treat at-risk individuals. The preliminary studies in populations other than schizophrenia have shown reductions in anger and impulsivity, improvements in conflict resolution skills as well as in empathy levels and decreases in aggression. Particularly related to VR interventions for schizophrenia, reductions in delusions and auditory hallucinations were found, though they were not related to violence since this outcome was not measured.

More particularly, we were interested in determining the possible application of VR interventions for violence management in youth with schizophrenia. Since those with schizophrenia are affected by a panoply of symptoms, we investigated other psychiatric disorders that share common symptomatology, and especially transdiagnostic symptoms such as difficulties regulating strong negative affect, lack of necessary skills to resolve problems and lack of empathy towards others. VR therapies tackling these important risk factors of violence may be included in future therapies for violent youth with psychosis. Moreover, although many of these VR interventions use fixed scenarios, EMMA's World 46 and VRAPT 63 highlight the future of personalized therapies for violence management. Above the known risk factors of violence that may be targeted in at-risk populations, schizophrenia is also particularly affected by specific risk factors such as the presence of psychotic symptoms 16,17. For the moment, symptom-specific VR therapies in schizophrenia for persecutory delusions and auditory verbal hallucinations exist 73-76. It may be hypothesized that treating these psychotic symptoms may reduce violence. Further studies are warranted in this area to elucidate if reducing psychotic symptoms will result in a reduction of violence.

Tailored novel VR approaches that go beyond the one size fits all approach are therefore needed to reduce violent behaviors in at-risk individuals, while reducing psychotic symptomatology and other transdiagnostic symptoms (i.e., anger). Such a holistic approach will be able to be more inclusive of the difficulties that must be treated in violent youth with schizophrenia. In all, current

literature suggests that an immersive VR therapy combining elements of AT 74-76 for hallucinatory symptom reduction with exposition to at-risk situations that may trigger perceived threat as well as allow skill-training 46,47,49,50,62,63 used to manage negative emotions, impulsivity and violence should be the next steps. More specifically, such VR therapies will enable young offenders to learn and practice relevant skills in real time with the therapist to reduce violence. Moreover, it has been proposed that using more immersive VR systems, such as high-quality head-mounted display (HMD) instead of a lesser immersive system (i.e., computer monitor), will lead to higher levels of presence and more emotional arousal, which are necessary components for better treatment efficacy 77.

Due to the preliminary stages of VR as a treatment for violence, studies show numerous methodological shortcomings including small sample sizes, lack of follow-up periods and lack of consideration of confounding factors 72. For instance, individuals on psychotropics while being treated with VR could be an important confounding factor. Indeed, patients with schizophrenia or other psychiatric disorders such as PTSD are often on psychotropics, which could have an effect on the intervention if not controlled for in the study. For the studies that have specified that participants were on psychotropic medication 47,49,50,75,76,78, they had to be on stable medication throughout the intervention, it is thus unlikely that medication impacted the results. Furthermore, these results should be taken carefully as studies all evaluated a different type of intervention with a VR-component and the VR-component was not necessarily the principal part of the intervention. Additionally, apart from the protocol of Tunte, et al. 63 aiming to assess several violence-related measures, studies assessed one type of factors (i.e., only anger, only impulsivity). Though, these measures are not independent from one another; for instance, managing anger may result in a reduction of impulsivity. Future studies should include more violence outcome measures and especially risk assessment scales (i.e., HCR-20 79). The processes involved in VR therapies remain relatively unexplored, and studies have not generally verified how the findings translate to real-life situations. Finally, it is not possible to determine if interventions in other at-risk populations (e.g., PTSD) can indeed be applied to patients with a diagnosis of schizophrenia, even though common and transdiagnostic risk factors, such as emotion regulation, are targeted. Future studies adapting the essence of these VR interventions in schizophrenia should be carried out to verify the efficacy of specific and non-specific interventions to reduce violence.

There is a clear need to implement better prevention programs and management targeting violence amid at-risk populations; one such approach may be with the inclusion of VR. Given the positive results from intervention research in other populations, this review shows that VR may also be used for the management of violence risk in youth with schizophrenia. Future studies in young people with schizophrenia are warranted to evaluate the efficacy of VR therapies for violence.

Data availability

No datasets were generated or analyzed for the current study.

Acknowledgments

LD is holder of a doctorate scholarship from the Fonds de Recherche du Québec en Santé. SP is holder of the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research. AD is holder of a Junior 2 salary award from the Fonds de Recherche du Québec en Santé.

Author's contributions

AD, LD and SP contributed to study planning and design. LD and SB conducted the literature search. LD wrote the manuscript. All authors provided a critical revision of the manuscript.

Competing Interests

The authors declare no potential competing interests.

References

- 1 World Health Organization. Global status report on violence prevention 2014. (Geneva, Switzerland, 2014).
- 2 Centers for Disease Control and Prevention. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). (ed National Center for Injury Prevention and Control Centers for Disease Control and Prevention) (Atlanta, GA, 2016).
- 3 Van der Wal, M., De Wit, C. & Hirasing, R. Psychosocial health among young victims and offenders of direct and indirect bullying. *Pediatrics* 111, 1312-1317 (2003).

- 4 Arseneault, L. et al. Bullying victimization uniquely contributes to adjustment problems in young children: a nationally representative cohort study. *Pediatrics* 118, 130-138 (2006).
- 5 Bond, L., Carlin, J. B., Thomas, L., Rubin, K. & Patton, G. Does bullying cause emotional problems? A prospective study of young teenagers. *The BMJ* 323, 480-484 (2001).
- 6 Lereya, S. T., Copeland, W. E., Zammit, S. & Wolke, D. Bully/victims: a longitudinal, population-based cohort study of their mental health. *European Child & Adolescent Psychiatry* 24, 1461-1471, doi:10.1007/s00787-015-0705-5 (2015).
- 7 Sampson, R. J. & Laub, J. H. *Crime in the making: Pathways and turning points through life.* (Harvard University Press, 1995).
- 8 Loeber, R. & Hay, D. Key issues in the development of aggression and violence from childhood to early adulthood. *Annual review of psychology* 48, 371-410 (1997).
- 9 Dahlberg, L. L. & Potter, L. B. Youth violence: Developmental pathways and prevention challenges. *American Journal of Preventive Medicine* 20, 3-14 (2001).
- 10 Teplin, L. A., Abram, K. M., McClelland, G. M., Dulcan, M. K. & Mericle, A. A. Psychiatric disorders in youth in juvenile detention. *Archives of general psychiatry* 59, 1133-1143 (2002).
- 11 Stoddard-Dare, P., Mallett, C. A. & Boitel, C. Association between mental health disorders and juveniles' detention for a personal crime. *Child & Adolescent Mental Health* 16, 208-213 (2011).
- 12 Jolliffe, D. & Farrington, D. P. Empathy and offending: A systematic review and meta-analysis. *Aggression violent behavior* 9, 441-476 (2004).
- 13 Lovett, B. J. & Sheffield, R. A. Affective empathy deficits in aggressive children and adolescents: A critical review. *Clinical Psychology Review* 27, 1-13 (2007).
- 14 Amoo, G. & Fatoye, F. O. Aggressive behaviour and mental illness: a study of in-patients at Aro Neuropsychiatric Hospital, Abeokuta. *Nigerian journal of clinical practice* 13, 351-355 (2010).
- 15 Volavka, J. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatria Danubina* 25, 24-33 (2013).
- 16 Bo, S., Abu-Akel, A., Kongerslev, M., Haahr, U. H. & Simonsen, E. Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clinical psychology review* 31, 711-726 (2011).
- 17 Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R. & Grann, M. Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine* 6, e1000120, doi:10.1371/journal.pmed.1000120 (2009).

- 18 Fazel, S., Lichtenstein, P., Grann, M., Goodwin, G. M. & Långström, N. Bipolar Disorder and Violent Crime. *Archives of General Psychiatry* 67, 931, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.97 (2010).
- 19 Fazel, S. & Seewald, K. Severe mental illness in 33 588 prisoners worldwide: systematic review and meta-regression analysis. *The British Journal of Psychiatry* 200, 364-373 (2012).
- 20 Grisso, T. Adolescent offenders with mental disorders. *Future of children*, 143-164 (2008).
- 21 Yung, A. R. et al. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Australian New Zealand Journal of Psychiatry* 43, 118-128 (2009).
- 22 Kinoshita, Y. et al. Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophrenia research* 126, 245-251 (2011).
- 23 Volavka, J. & Citrome, L. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *International journal of clinical practice* 62, 1237-1245 (2008).
- 24 Hodgins, S. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363, 2505-2518 (2008).
- 25 Topiwala, A. & Fazel, S. The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. *Expert review of neurotherapeutics* 11, 53-63 (2011).
- 26 Patchan, K. et al. Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations. *Psychiatric Quarterly* 89, 157-168, doi:10.1007/s11126-017-9521-z (2018).
- 27 Kranzler, H. et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry* 44, 55-63 (2005).
- 28 Victoroff, J., Coburn, K., Reeve, A., Sampson, S. & Shillcutt, S. Pharmacological management of persistent hostility and aggression in persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review. *The Journal of neuropsychiatry clinical neurosciences* 26, 283-312 (2014).
- 29 Meyer, J. M., Cummings, M. A., Proctor, G. & Stahl, S. M. Psychopharmacology of persistent violence and aggression. *Psychiatric Clinics* 39, 541-556 (2016).
- 30 Rampling, J. et al. Non-pharmacological interventions for reducing aggression and violence in serious mental illness: a systematic review and narrative synthesis. *European psychiatry* 34, 17-28 (2016).

- 31 Saini, M. A meta-analysis of the psychological treatment of anger: Developing guidelines for evidence-based practice. *Journal of the American Academy of Psychiatry the Law Online* 37, 473-488 (2009).
- 32 Stover, C. S., Meadows, A. L. & Kaufman, J. Interventions for intimate partner violence: Review and implications for evidence-based practice. *Professional Psychology: Research Practice* 40, 223 (2009).
- 33 Fazel, S., Hayes, A. J., Bartellas, K., Clerici, M. & Trestman, R. Mental health of prisoners: prevalence, adverse outcomes, and interventions. *The Lancet Psychiatry* 3, 871-881 (2016).
- 34 McGuire, J. A review of effective interventions for reducing aggression and violence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363, 2577-2597 (2008).
- 35 Hubal, R. C. et al. How do varied populations interact with embodied conversational agents? Findings from inner-city adolescents and prisoners. *Computers in Human Behavior* 24, 1104-1138 (2008).
- 36 Rovira, A., Swapp, D., Spanlang, B. & Slater, M. The use of virtual reality in the study of people's responses to violent incidents. *Frontiers in behavioral neuroscience* 3, 59 (2009).
- 37 Meyerbröker, K., Emmelkamp, P. M. & anxiety. Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a systematic review of process-and-outcome studies. *Depression and anxiety* 27, 933-944 (2010).
- 38 Valmaggia, L. R., Latif, L., Kempton, M. J. & Rus-Calafell, M. Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: An systematic review of recent evidence. *Psychiatry Research* 236, 189-195 (2016).
- 39 Madary, M. & Metzinger, T. K. Real virtuality: a code of ethical conduct. recommendations for good scientific practice and the consumers of vr-technology. *Frontiers in Robotics and AI* 3, 3 (2016).
- 40 Spiegel, J. S. The ethics of virtual reality technology: social hazards and public policy recommendations. *Science engineering ethics* 24, 1537-1550 (2018).
- 41 Renaud, P. et al. Using immersive virtual reality and anatomically correct computer-generated characters in the forensic assessment of deviant sexual preferences. *Virtual Reality* 18, 37-47, doi:10.1007/s10055-013-0235-8 (2013).
- 42 Fromberger, P., Jordan, K. & Müller, J. L. Virtual reality applications for diagnosis, risk assessment and therapy of child abusers. *Behavioral sciences the law* 36, 235-244 (2018).
- 43 Ticknor, B. & Tillinghast, S. Virtual reality and the criminal justice system: new possibilities for research, training, and rehabilitation. *Journal For Virtual Worlds Research* 4 (2011).

- 44 Brinkman, W.-P., Hattangadi, N., Meziane, Z. & Pul, P. (ed Proceedings of Virtual Reality International Conference VRIC2011) (Laval, Laval Virtual, 2011, 2011).
- 45 Miyahira, S. D., Folen, R. A., Stetz, M., Rizzo, A. & Kawasaki, M. M. Use of immersive virtual reality for treating anger. *Studies in health technology and informatics* 154, 82-86 (2010).
- 46 Baños, R. M. et al. A virtual reality system for the treatment of stress-related disorders: A preliminary analysis of efficacy compared to a standard cognitive behavioral program. *International Journal of Human-Computer Studies* 69, 602-613 (2011).
- 47 Difede, J. et al. D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 39, 1052 (2014).
- 48 Rizzo, A. et al. in *Handbook of Military Psychology: Clinical and Organizational Practice* (eds Stephen V. Bowles & Paul T. Bartone) 453-471 (Springer International Publishing, 2017).
- 49 Beidel, D. C., Stout, J. W., Neer, S. M., Frueh, B. C. & Lejuez, C. An intensive outpatient treatment program for combat-related PTSD: Trauma Management Therapy. *Bulletin of the Menninger Clinic* 81, 107-122 (2017).
- 50 Beidel, D. C. et al. Trauma management therapy with virtual-reality augmented exposure therapy for combat-related PTSD: A randomized controlled trial. *Journal of anxiety disorders* (2017).
- 51 Hoptman, M. Impulsivity and aggression in schizophrenia: a neural circuitry perspective with implications for treatment. *CNS spectrums* 20, 280-286 (2015).
- 52 Rizzo, A. A. et al. The virtual classroom: A virtual reality environment for the assessment and rehabilitation of attention deficits. *CyberPsychology & Behavior* 3, 483-499, doi:10.1089/10949310050078940 (2000).
- 53 Cho, B. H. et al. in *Proceedings IEEE Virtual Reality 2002*. 156-163 (IEEE).
- 54 Cho, B.-H. et al. Neurofeedback training with virtual reality for inattention and impulsiveness. *Cyberpsychology Behavior* 7, 519-526 (2004).
- 55 Krakowski, M. I. & Czobor, P. Executive function predicts response to antiaggression treatment in schizophrenia: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry* 73, 74-80 (2012).
- 56 Demirbuga, S. et al. Facial emotion recognition in patients with violent schizophrenia. *Schizophrenia research* 144, 142-145 (2013).

- 57 Marsh, A. A. & Blair, R. J. R. Deficits in facial affect recognition among antisocial populations: a meta-analysis. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 32, 454-465 (2008).
- 58 Darmedru, C., Demily, C. & Franck, N. Cognitive remediation and social cognitive training for violence in schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry research* 251, 266-274 (2017).
- 59 Romero-Martinez, A., Lila, M. & Moya-Albiol, L. Empathy Impairments in Intimate Partner Violence Perpetrators With Antisocial and Borderline Traits: A Key Factor in the Risk of Recidivism. *Violence and victims* 31, 347-360, doi:10.1891/0886-6708.vv-d-14-00149 (2016).
- 60 Ingram, K. M. et al. Evaluation of a virtual reality enhanced bullying prevention curriculum pilot trial. *Journal of adolescence* 71, 72-83 (2019).
- 61 Seinfeld, S. et al. Offenders become the victim in virtual reality: impact of changing perspective in domestic violence. *Scientific reports* 8, 2692 (2018).
- 62 Zinzow, H. M. et al. Virtual reality and cognitive-behavioral therapy for driving anxiety and aggression in veterans: a pilot study. *Cognitive behavioral practice* 25, 296-309 (2018).
- 63 Tuente, S. K., Bogaerts, S., Van Ijzendoorn, S. & Veling, W. Effect of virtual reality aggression prevention training for forensic psychiatric patients (VRAPT): study protocol of a multi-center RCT. *BMC psychiatry* 18, 251 (2018).
- 64 Douglas, K. S., Guy, L. S. & Hart, S. D. Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 135, 679-706 (2009).
- 65 Swanson, J. W. et al. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 63, 490-499, doi:10.1001/archpsyc.63.5.490 (2006).
- 66 Haddock, G., Eisner, E., Davies, G., Coupe, N. & Barrowclough, C. Psychotic symptoms, self-harm and violence in individuals with schizophrenia and substance misuse problems. *Schizophrenia research* 151, 215-220, doi:10.1016/j.schres.2013.10.031 (2013).
- 67 Coid, J. W. et al. The relationship between delusions and violence: findings from the East London first episode psychosis study. *JAMA psychiatry* 70, 465-471 (2013).
- 68 Keers, R., Ullrich, S., DeStavola, B. L. & Coid, J. W. Association of violence with emergence of persecutory delusions in untreated schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 171, 332-339 (2014).
- 69 Ullrich, S., Keers, R. & Coid, J. W. Delusions, anger, and serious violence: new findings from the MacArthur violence risk assessment study. *Schizophrenia Bulletin* 40, doi:10.1093/schbul/sbt126 (2014).

- 70 Prerost, F. J., Sefcik, D. & Smith, B. D. Differential diagnosis of patients presenting with hallucinations. *Osteopathic Family Physician* 2, 19-24 (2014).
- 71 Bjørkly, S. A systematic review of the relationship between impulsivity and violence in persons with psychosis: Evidence or spin cycle? *Aggression and Violent Behavior* 18, 753-760, doi:<https://doi.org/10.1016/j.avb.2013.08.001> (2013).
- 72 Maples-Keller, J. L., Bunnell, B. E., Kim, S. J. & Rothbaum, B. O. The Use of Virtual Reality Technology in the Treatment of Anxiety and Other Psychiatric Disorders. *Harvard review of psychiatry* 25, 103-113, doi:[10.1097/hrp.000000000000138](https://doi.org/10.1097/hrp.000000000000138) (2017).
- 73 Freeman, D. et al. Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: randomised controlled experimental study testing how to reduce delusional conviction. *The British Journal of Psychiatry* 209, 62-67 (2016).
- 74 Leff, J., Williams, G., Huckvale, M. A., Arbuthnot, M. & Leff, A. P. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry* 202, 428-433 (2013).
- 75 du Sert, O. P. et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia research* 197, 176-181, doi:[10.1016/j.schres.2018.02.031](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.031) (2018).
- 76 Craig, T. K. J. et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry* 5, 31-40, doi:[10.1016/S2215-0366\(17\)30427-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30427-3) (2018).
- 77 Diemer, J., Alpers, G. W., Peperkorn, H. M., Shibani, Y. & Muhlberger, A. The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Frontiers in psychology* 6, 26, doi:[10.3389/fpsyg.2015.00026](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00026) (2015).
- 78 Leff, J., Williams, G., Huckvale, M. A., Arbuthnot, M. & Leff, A. P. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *British Journal of Psychiatry* 202, 428-433 (2013).
- 79 Douglas, K. S., Guy, L. S., Reeves, K. A. & Weir, J. HCR-20 violence risk assessment scheme: Overview and annotated bibliography. (2005).
- 80 Guyatt, G. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 64, 383-394, doi:[10.1016/j.jclinepi.2010.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026) (2011).

81 Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine* 151, 264-269 (2009).

Figures and Tables

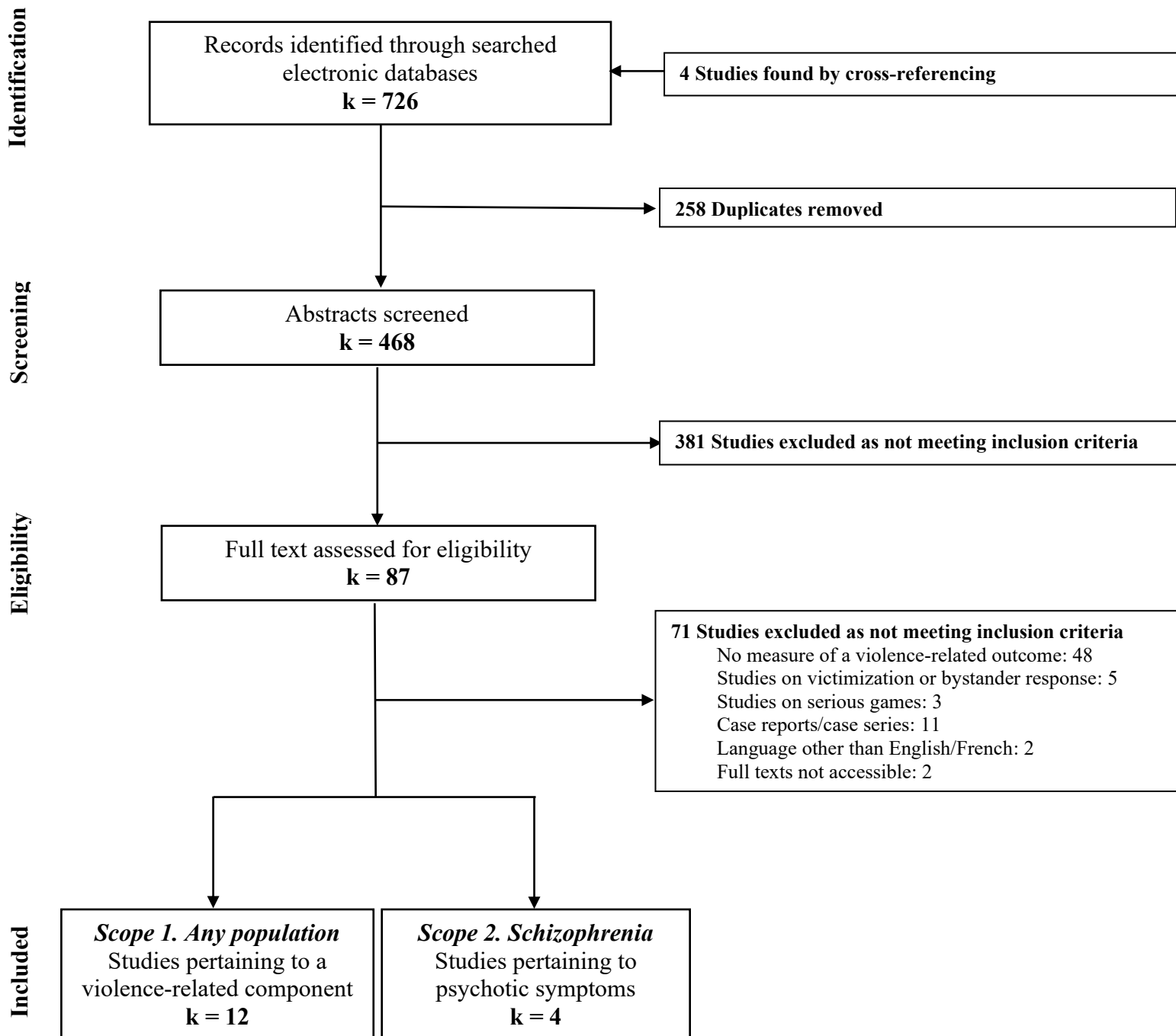


Figure 1. Flow-chart depicting the search strategy employed to find the studies included in the review.



Figure 2. Summary of interventions assessing a violence-related component

Table 1. Details of studies assessing anger

Author, year, geographic	Intervention		Duration	Description	VR-Component	Main finding
	Sample (N)	Age				
Baños, 2011; Spain	PTSD, Pathological, Adjustment Disorders (39)	18-50 M=30.9, SD=9.0	9 weekly sessions	CBT: Education component, imagery exposure/restructuring the loss, relapse prevention VRE: Exposure	Patients visualized a virtual environment that offered them a setting in which they could feel free to express their emotions. Their emotions would also have an effect on the virtual world. The therapist accompanied the patient during the session and had an important and active role in the customization of	Significant in the frequency and intensity of anger
Difede, 2014; United States	PTSD following the WTC attack (25)	25-70 M=45.8, SD=10.5	12 weekly sessions	VRE+DCS VRE-Placebo	Participants recounted their trauma in first-person present tense, with as many sensory details as possible. A computer simulation of the 11 th September attacks was used to enhance an imaginal exposure	Significant in anger
Beidel, 2017; United States	Veterans and active duty personnel with PTSD (112)	M=37.1, SD=9.1	29 session in 3 weeks	TMT TMT Intensive Outpatient Program: Exposure therapy, Practice, Social and rehabilitation, anger management, brief behavioral	Individual exposure therapy was conducted each morning and consisted of imaginal exposure augmented by virtual reality (Virtual Iraq/Afghanistan System)	Significant in anger
Beidel, 2017; United States	Veterans and active duty personnel with PTSD (92)	TMT: M=37.7, SD=8.5 VRET: M=33.3, SD=11.3	29 session in 17 weeks	VRET+TMT+Group VRET+Group psychoeducation	TMT: Individual treatment first and consists of one psychoeducation /imaginal exposure therapy scene construction session, followed by 14 sessions of VRET, programmed practice, group treatment, social reintegration, anger management/problem solving, brief behavioral activation VRET only: one education session, 14	Significant in anger

Note: CBT: Cognitive-Behavioral Therapy; DCS: D-cycloserine; M: Mean; PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder; SD: Standard deviation; TMT: Trauma Management Therapy; VRE: Virtual reality exposure; VRET: Virtual reality exposure therapy; WTC: World Trade Center.

Table 2. Details of studies assessing impulsiveness

Author, year, geographic setting	Intervention					Main finding	
	Sample (N)	Age	Conditions	Duration	Description		VR-Component
Cho, 2002; Korea	Juvenile offenders (50)	14-18	Desktop training Desktop neurofeedback VR cognitive training VR neurofeedback Control	8 sessions in 2 weeks	Cognitive training: Enhance focused and selective attention as well as sustained attention EEG biofeedback: By controlling the EEG threshold levels, the virtual environment is changed. As the score advances, a dinosaur egg rises from the desk. Then the egg is split into 2 pieces. From the broken egg, one part of a dinosaur picture appears from the whiteboard gradually. Once all 6 parts	Virtual classroom: The immersive virtual classroom allowed youth to easily pay attention to the classroom environment. The small classroom had a whiteboard, a desk, a teacher avatar, a female friend avatar, a large window looking out onto a playground, an entrance, several pictures hung on the wall, a sofa, a ceiling light, and a wooden floor. They could see themselves sitting at the desk. Training	↓ in commission errors (not significant)
Cho, 2004; Korea	Juvenile offenders (28)	14-18	Desktop neurofeedback VR neurofeedback Control	8 sessions in 2 weeks	EEG biofeedback	Virtual classroom	↓ in commission errors (not significant)

Note: EEG: Electroencephalogram; M: Mean; SD: Standard deviation; VR: Virtual reality.

Table 3. Details of studies assessing conflict resolution and social skills

Author, year, geographic setting	Sample (N)	Age	Intervention		Duration	Description	VR-Component	Main finding
			Conditions	VR-Component				
Hubal, 2008; United States	African-American male adolescents in 10th grade, half had a diagnosis of conduct disorder (125)	M=15.7	PACT+VR vignettes / No PACT+VR vignettes	PACT: Violence prevention program developed for adolescents who are exposed to violence in their communities, families, and schools or who have exhibited a propensity for violent behavior, to improve their anger management and social-cognitive (i.e., negotiation and conflict-resolution) ...	50 sessions / CBT	PACT: Violence prevention program developed for adolescents who are exposed to violence in their communities, families, and schools or who have exhibited a propensity for violent behavior, to improve their anger management and social-cognitive (i.e., negotiation and conflict-resolution) ...	Virtual vignettes: Simulated interpersonal verbal interactions with appropriate body language. Scripts were developed to induce students to engage in risky decision-making, and exhibit impulsive behavior.	PACT+VR group: Significant ↑ in the use of positive interaction skills during the post-intervention vignettes. Improvement in ...
Hubal, 2008; United States	Prisoners (226)	21-49	CBT+VR vignettes	CBT: Help patients recognize situations in which they are likely to become agitated or aggressive, avoid these situations when appropriate, and cope more effectively with a range of problems and behaviors associated with ...	50 sessions / CBT	CBT: Help patients recognize situations in which they are likely to become agitated or aggressive, avoid these situations when appropriate, and cope more effectively with a range of problems and behaviors associated with ...	Virtual vignettes: Short, focused interactions used to examine dialog, behaviors, and decisions made in real-world contexts. Each vignette invoked a specific cognitive function (risky decision making, impulsivity,	No differences between baseline and post-treatment outcomes

Note: CBT: Cognitive behavioral therapy; M: Mean; PACT: Positive Adolescent Choices Training; VR: Virtual reality.

Table 4. Details of studies assessing empathy

Author, year, geographic	Sample (N)	Age	Intervention				Main finding
			Conditions	Duration	Description	VR-Component	
Seinfeld, 2018, Spain	Offenders of domestic violence and control group with no history of violence (39)	21-61 Offender: M=38.8, SD=8.5 Control: M=36.0, SD=10.6	VR vignettes	/	VR vignettes: Perspective-taking/Role play	The scenarios depicted a room with a long hallway where the offender's own body was replaced with the body of a virtual female. The virtual body moved in real-time in accordance with the actual movements of the participants. A male virtual character entered the room and began to verbally	Significant ↑ in empathy levels
Ingram, 2019; United States	7 th and 8 th grade students (118)	11-14 M=12.5, SD=0.61	VR bullying curriculum Business-as-usual	6 sessions	VR enhanced bullying prevention Integrate the virtual reality experience into standard practice of short-term bullying prevention.	The virtual reality scenarios guided students through scripted adaptations of realistic bully-relevant scenarios. Each focused on a different topic: standing up for victims, the consequences of common ineffective responses to bullying, and how to make a	Fear recognition difficulties and bias towards categorizing fear as happy improved

Note: M: Mean; SD: Standard deviation; VR: Virtual reality.

Table 5. Details of studies assessing aggression

Author, year, geographic	Sample (N)	Age	Intervention		Duration	Description	VR-Component	Main finding
			Conditions					
Zinzow, 2018; United States	Veterans with driving anxiety and aggression problems (8)	M=36.5, SD=8.4	VRET+CBT	VRET+CBT	8 sessions	VRET+CBT: Psychoeducation, relaxation skills training, training on the driving simulator, cognitive distortions introduction, exposure to driving scenarios, identifying anger triggers and cues, identifying values and how aggression interferes with them, review of	Nine scenarios for adaptation and training purposes. Military-based additions included loud noises; unexpected items beside the road; road construction; animals; abrupt movements by other vehicles; heavy traffic; left turns into oncoming traffic; being passed by other cars; being boxed in by other cars or impediments; tailgating vehicles; and various pedestrians, including those dressed	↓ of PTSD symptoms, hyperarousal in driving situations, anxiety/anger-related thoughts/behaviors and risky/aggressive driving
Tuente, 2018 (Ongoing); Netherlands	Psychiatric forensic patients (128)	18-65	VRAPT	Treatment-as-usual	16 biweekly sessions	VRAPT: Based on the SIP model	Simulation that showed a virtual environment in which patients were confronted with behaviors and experiences	-Ongoing-

Note: CBT: Cognitive-Behavioral Therapy; M: Mean; PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder; SD: Standard deviation; SIP: Social Information Processing; VR: Virtual reality; VRAPT: Virtual Reality

Table 6. Virtual reality therapies for psychotic symptoms in schizophrenia

Author, year, geographic setting	Sample (N)	Age	Intervention	Conditions	Duration	Description	VR-Component	Main finding
Freeman, 2016; United Kingdom	Patients persecutory delusions (30)	with VR therapy: M=42.1, SD=13.4 VRE: M=40.6, SD=14.4	cognitive / therapy VRE	VR cognitive tests in virtual reality with dropping of safety behaviors; the threat belief testing group VRE: Exposure; keeping of safety behaviors	7 weekly sessions	VR cognitive therapy: Threat belief tests in virtual reality with the dropping of safety behaviors; the threat belief testing group VRE: Exposure; keeping of safety behaviors	There were 2 VR environments: an underground train ride and an elevator. Each had gradations of difficulty based on the number of avatars placed around where the participant could walk.	Large ↓ in delusional conviction and real-life distress
Leff, 2013; United Kingdom	Patients with schizophrenia who hear persecutory voices (26)	14-75	Avatar Therapy (AT) Treatment as usual	Avatar Therapy (AT) Treatment as usual	7 weekly sessions	AT: Based on computer technology that enables the patient to create an avatar of the entity they believe is talking to them. The voice of the therapist is transformed in real-time.	The therapist controlled the avatar so that it progressively came under the patients' control. Over the course of the therapy the character of the avatar was changed by the therapist from being abusive to being helpful and supportive of the patient.	Greater effects of AT on auditory verbal hallucinations
du Sert, 2018; Canada	Patients with schizophrenia/schizoaffective disorder who hear persecutory voices (19)	24-62 M=42.9, SD=12.4	AT Treatment as usual	AT Treatment as usual	7 weekly sessions	AT: 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 entity that they believed was the source of their main voice.	The immersive virtual environment consisted of an avatar standing in the dark, seen from a first-person perspective. sessions 1 to 3, patients were confronted to the reproduced hallucinatory experience. Over the course of the therapy, the avatar's interaction with the patient became	Greater effects of AT on auditory verbal hallucinations
Craig, 2018; United Kingdom	Patients with schizophrenia/schizoaffective disorder who hear persecutory voices (150)	18-65 M=42.7, SD=10.7	AT Supportive counselling	AT Supportive counselling	7 weekly sessions	AT: Participants first created a computerized representation of the entity that they believed was the source of their main voice. A video link allowed the therapist to see and hear the participant's responses, enabling them to adjust therapeutic interventions and	Each session involved face-to-face work with the avatar, wherein the therapist facilitated a direct dialogue between the participant and the avatar. Phase one: Exposure to the avatar speaking the typical verbatim content of the participant's voices while the therapist encouraged assertive responding. Phase two: The dialogue gradually evolved as	Large effects of the therapy on distress associated with auditory verbal hallucinations

Note: M: Mean; SD: Standard deviation; VR: Virtual reality; VRE; Virtual reality exposure.

Article 3. One-year randomized trial comparing Virtual Reality-assisted Therapy to cognitive-behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia

Laura Dellazizzo

Stéphane Potvin

Kingsada Phraxayavong

Alexandre Dumais

Publié dans *Npj schizophrenia* (2021).

Abstract

The gold-standard Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) for psychosis offers at best modest effects. With advances in technology, virtual reality (VR) therapies for auditory verbal hallucinations (AVH), such as AVATAR Therapy (AT) and VR-assisted Therapy (VRT), are amid a new wave of relational approaches that may heighten effects. Prior trials have shown greater effects of these therapies on AVH up to a 24-week follow-up. However, no trial has compared them to a recommended active treatment with a one-year follow-up. We performed a pilot randomized comparative trial evaluating the short- and long-term efficacy of VRT over CBT for patients with treatment-resistant schizophrenia. Patients were randomized to VRT (n=37) or CBT (n=37). Clinical assessments were administered before and after each intervention and at follow-up periods up to 12 months. Between and within group changes in psychiatric symptoms were assessed using linear mixed-effects models. Short-term findings showed that both interventions produced significant improvements in AVH severity and depressive symptoms. Although results did not show a statistically significant superiority of VRT over CBT for AVH, VRT did achieve larger effects particularly on overall AVH ($d=1.080$ for VRT and $d=0.555$ for CBT). Furthermore, results suggested a superiority of VRT over CBT on affective symptoms. VRT also showed significant results on persecutory beliefs and quality of life. Effects were maintained up to the one-year follow-up. VRT highlights the future of patient-tailored approaches that may show benefits over generic CBT for voices. A fully powered single-blind randomized controlled trial comparing VRT to CBT is underway.

Keywords

Treatment Resistant Schizophrenia, Auditory Verbal Hallucinations, Cognitive Behavioral Therapy, Avatar, Virtual Reality

Introduction

Schizophrenia is among the top medical disorders that produce disability worldwide 1. Among the core symptoms of the illness, auditory verbal hallucinations (AVH), which are the experience of hearing the voice of a person or of an entity that is not present physically, are the most commonly reported form of hallucinations with a lifetime prevalence of 70% in this population 2. AVH can have a devastating effect on a patient's life due to high levels of distress 3, feelings of depression

4, impaired social functioning 5, increased suicide risk 6 and delayed recovery 7. The felt distress is mainly due to the negative/derogative content of voices (i.e. threatening, frightening, hostile voices) 8,9. Unfortunately, not all patients respond to antipsychotic medication. It has been estimated that 20 to 50% of patients will have treatment resistant schizophrenia (TRS) 10-13. Moreover, only 30 to 60% of these patients will respond to clozapine 14-16. TRS is associated with some of the highest levels of impaired functioning 17, rates of hospitalization 18, and costs to society 19. Thus, schizophrenia, especially TRS, is a complex, severe and disabling psychiatric disorder that poses significant therapeutic challenges 20.

With the recognition of the limitations, side effects and health risks associated with antipsychotic medication 21,22, psychosocial interventions have become extensively endorsed in clinical practice guidelines as part of the treatment of those with psychotic experiences 23,24. The most widely studied evidence-based and first-line psychological treatment recommended from guidelines for psychotic symptoms is Cognitive-Behavioral Therapy for psychosis (CBTp) 25-27, which comprises an umbrella of interventions. The main instrument of change in cognitive-behavioral approaches involves discussing the origins of hallucinations, reframing appraisals and modifying behavior related to psychotic symptoms, increasing the use of better coping strategies (i.e. mindfulness), reducing distress and improving well-being 28-30. The effect sizes across meta-analyses have varied generally depending on the: (1) specific population chosen (e.g. poor treatment responders 31), (2) type of therapy (e.g. case formulation-based 32), (3) intensity of therapy (e.g. low-intensity 33), (4) assessed time-points (e.g. post-therapy 34, follow-up improvements 35) or (5) comparison groups (e.g. active control 36). Globally, most studies have found CBTp to be at best moderately effective in ameliorating psychotic symptoms and improving domains of well-being; effects, however, appear weaker when compared with other psychotherapies and at follow-ups 31-33,35-37. CBTp remains further shortcoming with up to 50% of patients not responding to this approach 38.

Given these modest treatment effects, and the limited impact of CBTp on AVH, researchers have suggested that the development of interventions should be guided by research on processes specific to the experience of voice hearing 39. There is consequently an increasing tendency for CBTp to focus less on changing faulty thinking and to begin to employ supplementary therapeutic methods to highlight ways of relating to the self, emotion regulation and interpersonal relationships 40. As

highlighted in a systematic review by Lincoln and Peters 41, these approaches have been shown to yield better effects compared to generic CBTp. Amid these individually tailored interventions are a new wave of relational approaches building on the perspective that AVH are experienced as coming from entities that have personal identities, and with whom the voice hearer establishes a personal relationship 42-47. Dialogical therapies (i.e. 45-50) aim to ameliorate the voice-hearer relationship by encouraging assertive interactions with voices, by negotiating new ways of relating and by ameliorating self-views 51-54. Different techniques (i.e., role-play with the therapist, empty-chair work) have been used to allow patients to engage with their voices. With advances in technology, AVATAR Therapy (AT) uses a visual depiction of the AVH that enables the therapist to role-play the voice to aid the voice hearer practice different responses to their experience in a more direct manner 47,55,56. We have independently extended the therapy using immersive virtual reality (VR) with a head-mounted display to deliver the therapy (VR-assisted Therapy (VRT)) 46. The exposure to an avatar of patients' personified voice is likely to be a unique and robust device to reduce fear and distress associated with persecutory voices, which is to a certain degree similar to exposure-based therapies 41,57,58. Importantly, this novel intervention enables voice hearers to converse with their voice in the aims of improving coping and diminishing felt distress by addressing power and control within these relationships as well as by modifying negative self-perceptions and ways of relating 46,55,56.

The results of the two pilot trials comparing AT/VRT to treatment-as-usual 46,47 as well as a larger RCT comparing AT to supportive counseling 45 showed large effects of VR therapies on AVH in short-term follow-ups and up to a 24-week follow-up. The therapy has also shown improvements for overall symptoms of schizophrenia, depressive symptoms, voice malevolence as well as omnipotence and quality of life. Improvements appeared to be larger than those of conventional treatments. Though, to date, no randomized trial has compared this relational VR therapy to a recommended active treatment with a long-term 12-month follow-up. The aim of this pilot comparative trial was therefore to evaluate the efficacy of VRT over our CBT for AVH adapted for patients with TRS in the short-term and to examine if effects are maintained in time. The trial additionally had for aim to assess the acceptability and feasibility of both interventions and estimate the amplitude (e.g. effect size) of the potential difference in efficacy between both interventions for future larger trials.

Methods

Participants

We were referred 138 patients from the Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal and the community. Briefly, patients were eligible if they were 18 years of age or older, had a diagnosis of either schizophrenia or schizoaffective disorder with persistent AVH and failed to respond to two or more antipsychotic trials. Participants were excluded if they presented a neurological disorder, an unstable and serious physical illness, or a substance use disorder in the past year and if they followed CBTp in the past year. The trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional ethical committee (CER IPPM 16-17-06). We obtained written informed consent from all patients.

Design

This is a pilot randomized parallel comparative trial comparing two nine-weekly interventions of one hour: VRT and CBT for AVH. All patients continued to receive standard psychiatric care (treatment as usual) and agreed to withhold from changing existing medication over the duration of the therapy sessions. Patients fulfilling inclusion criteria were randomly assigned (based on a 1:1 ratio) to either VRT or CBT for AVH. Randomization was determined following the completion of baseline assessments by an external research coordinator. Therapy discontinuation from either group was defined as nonattendance to consecutive sessions and discontinuation decided by patients or recommended by the treating therapist (i.e. participant using substances that interfered with the psychotherapy). This clinical trial has been registered on Clinicaltrials.gov (identifier number: NCT03585127).

Virtual Reality (VR)-assisted Therapy

Patients generally underwent nine-weekly sessions consisting of one avatar creation session and eight therapeutic sessions where patients were immersed into the VR setting. Of all patients, most (67%) received nine sessions, whereas the rest received seven sessions. The change in the number of sessions from seven in the pilot trial 46 to nine was based upon consensus with the treating psychiatrist (AD) and the research team that patients necessitated additional consolidation sessions to achieve better treatment effects. The therapy was delivered by an experienced clinician (AD) who has around seven years of experience as a psychiatrist. In his clinical practice, he has evaluated

and treated over one thousand patients with major psychiatric disorders including schizophrenia 73-82. The therapy was manualized and assessment of the external validity of the delivery of the intervention was performed by a doctoral student (LD). To do so, a random selection of patient sessions was rated based on a scale developed by the team to assess adherence to the manualised approach.

In the first session, patients underwent a comprehensive assessment of AVH and were requested to create and personalize the face and voice of an avatar best resembling the person or entity believed to be the source of their most distressing voice. This was ensured with the aid of a doctoral student (LD) and the treating psychiatrist (AD). Patients who heard several voices were invited to select the most distressing voice or the most dominant one for the creation of the avatar. Patients were immersed in VR through the Samsung GearVR head-mounted display or, more recently using more advanced technologies, through an Oculus Rift head-mounted display. The platform that was used allowed to quickly and simply create highly realistic synthetic characters. Unity 3D game engine with custom made assets and Morph3D Character System were used to create idiosyncratic avatars. The voice of the avatar was simulated in real time with a voice transformer (Roland AIRA VT-3). Lip synchronization was performed via SALSA with RandomEyes Unity 3D extension. Patients sat in an adjacent separate room from the therapist, who would converse with patients either through the voice of the avatar or as themselves. The immersive virtual environment consisted of an avatar seen from a first-person perspective standing in a dark room. An inventory of facial expressions was integrated in the platform to use at the therapist's discretion to enable the avatar to express emotions that patients would easily recognize such as joy, sadness, anger and fear based on the Facial Action Coding System 83.

The immersive therapeutic sessions consisted of (1) pre-immersion where the therapist would discuss the preceding week and determine the objective of the therapy session with the patients; (2) immersion where the patient would be immersed in the VR environment and be encouraged to enter in a dialogue with their avatar animated in real time by the therapist; and (3) post-immersion where the therapist debriefed the patient and evaluated their feelings of their immersive experience. Sessions 2 to 4 aimed to confront patients to their hallucinatory experience. The therapist induced a dialogue between patients and their avatar with the help of sentences they provided, which were generally abusive, critical, and hostile remarks. Patients were incited to enter a dialogue with the

avatar to enhance emotional regulation and assertiveness. Session 5 targeted self-esteem, which was supported by enabling the patients to express themselves and to consider their personal qualities. To facilitate this process, a list of qualities presented by the patient's personal surroundings was introduced in the dialogue of the avatar. The interaction of the avatar with the patient became less abusive and more supportive as sessions of VRT progressed. The patient generally became more empowered in the interaction they held with their avatar as the former developed more assertiveness. In the final consolidation sessions, patients had the opportunity to apply what they had previously learned in the experiential sessions and to follow up on their initial objectives.

Cognitive Behavioral Therapy for Auditory Verbal Hallucinations

The active control condition consisted of nine individual and weekly sessions of one hour. These sessions were administered in an individual format by a licensed psychologist trained in CBT by Dr. O'Connor, who had trained 35 psychologists throughout his career 84-91. The CBT program was derived and adapted from current evidence-based treatments for AVH 89. The therapy was manualized, and a doctoral student (LD) performed the assessment of the external validity of the delivery of the intervention based on a treatment fidelity grid developed by the research team in a randomly selected sample. Dr. O'Connor likewise ensured the fidelity to the manual by conducting weekly meetings with the treating psychologist.

The intervention involved of a succession of learning modules and suggested task assignments. The first contact with the patient consisted of a history of their voices for goal setting and an introduction to the therapy. Sessions 2 and 3 focused on assessing and learning about hallucinations. With the cognitive model of hallucinations (session 3), the voices were comprehended as triggers rather than beliefs. Patients completed voice journals (assignments), which allowed them to understand and reflect on their positive symptoms and associated triggers. The following sessions focused on metacognition. In the 4th session, patients learned about diverse attributional mechanisms and the session included another voice journal to detect the beliefs that were the cause of their ill-being and, in the 5th and 6th sessions, patients were aided to interpret situations in a better manner with the use of vignettes. In sessions 7 and 8, patients practiced mindfulness exercises, were encouraged to ask for feedback and learned to observe. Session 8, including a last voice journal, allowed patients to put forward alternative explanations to their most

common beliefs about their hallucinations. Session 9 led to the end of the intervention and aimed to prevent relapse.

Clinical Assessments

Clinical assessments were administered before and after each intervention and at follow-up periods (3-, 6- and 12-months) by trained psychiatric nurses. The evaluators had several meetings throughout the trial to ensure that all evaluations were conducted in a thorough and consistent manner.

The predetermined primary outcome consisted of the overall severity of AVH at our 3-month follow-up, which was re-evaluated at 6 and 12 months to ensure maintenance of effects. AVH were evaluated with the total score auditory hallucination sub-scale of the Psychotic Symptoms Rating Scale (PSYRATS-AH) 92, Which comprises 11 items evaluated by interview (0-44). Since AVH are multidimensional, we further chose to examine the subscales of the PSYRATS-AH consisting of distress, frequency, attribution and loudness. The psychometric properties of the PSYRATS-AH have shown excellent interrater reliability and good validity 92.

Secondary outcomes included beliefs about voices, overall psychiatric symptoms and quality of life. The patients' beliefs about their voices as well as the manner they cope with them was measured with the Beliefs About Voices Questionnaire-Revised (BAVQ-R) 93. The Cronbach's α for the total scale was high (mean $\alpha=0.86$) 93. Factor analysis has shown that the BAVQ-R supports four subscales 94: two subscales relating to beliefs (persecutory beliefs combining omnipotence as well as malevolence components, and benevolence) in addition to two further subscales that measure responses to the voices (resistance and engagement). Depressive symptoms were assessed with the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) 95, which consists of a 21-item self-report inventory. The BDI-II was separated into cognitive and somatic-affective components. This instrument has shown high levels of internal consistency ($\alpha=0.90$) and test-retest reliability ranging from 0.73-0.96 96. Symptoms of schizophrenia were evaluated with the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) 97. Evaluators were trained to administer the latter clinical scale by using a series of gold standard videotapes and conducting consensus ratings ensuring interrater reliability. This scale has reported good interrater reliability, appropriate test-retest reliability and high internal reliability 97,98. This scale was separated into five symptom clusters 99: positive symptoms (including hallucinations, delusions, and disorganized thoughts, speech, and behavior),

negative symptoms (including lack of motivations and social withdrawal), cognitive symptoms (including memory, language and attention), hostility and excitement symptoms (including impulse control and violence), and anxio-depressive symptoms (including anxiety and depressive symptoms). Life satisfaction was evaluated with the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form (Q-LES-Q-SF) 100,101, which consists of a self-report scale of 14 items. This scale has shown high internal consistency and test-retest reliability 102.

In addition to drop-out rate and attrition, the perspectives of a sub-sample of patients from each treatment arm were examined to assess the acceptance and feasibility of both interventions. Semi-structured interviews were therefore held with patients based on a set of questions from Feeley and Cossette 103. Questions were aimed at gaining information regarding patients' views on several factors of the therapies including content, sequence, dose, setting, mode of delivery and equipment/material used. Interviews were held until data saturation was achieved (eight VRT and seven CBT). Interviews therefore aimed to obtain These interviews were recorded and then transcribed.

Analyses

Statistical analyses were performed with SPSS Statistics for Windows (Version 25, IBM). Descriptive statistics were conducted on baseline data to test for group differences. Potential differences in clinical variables (psychosocial, socio-demographic and pharmacological) at baseline were verified with chi-square tests in the case of dichotomic data and independent t-tests in the case of continuous data. Changes in reported outcomes for short-term efficacy, before and after and at three-month follow-up, were assessed using a linear mixed-effects model with maximum-likelihood estimations for missing data. The same methodology was conducted to test for maintenance in long-term follow-up from three to 12 months. Both between group and within-group comparisons were verified. Time \times Treatment group interaction allowed to indicate whether there was a significant change between VRT and CBT over time. The statistical threshold for significance was set at $p < 0.05$. Effect sizes were categorized as small (0.2), medium (0.5) and large (>0.8) effects 104.

As for acceptability and feasibility of the therapies, patients' verbatim from the transcripts were classified into main themes comprising content, sequence, dose, tailoring, timing, mode of delivery and equipment/material used. Verbatim within each theme was then categorized as being

satisfactory for patients, unsatisfactory or missing. Reasons for reduced satisfaction were considered. Frequencies of these categorizations for each theme were then calculated.

Results

Sample Characteristics

During the study period, 138 referrals were provided by clinical teams and the community, 35 individuals refused to partake in the project, thereby leaving 103 participants that were assessed, of whom 74 were eligible. Reasons for participant exclusion were: not having a primary diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder (n=1), not hearing distressing voices, reporting voices not speaking in the therapists' primary language or in denial of voices (n=15), having substance use problems (n=4), not stabilized with treatment (n=6), having received another psychological treatment at the time of the intervention (n=1), and being under curatorship (n=2). Eligible participants were randomized to either VRT (n=37) or CBT for AVH (n=37). For a flowchart of the study participants, please see Figure 1. Overall, there was a greater proportion of men (76%), most were Caucasian (82%), the mean age was 42.5 years (SD=12.7), approximately 80% were single and the mean duration of schooling was 12.2 years (SD=3.6) (see Table 1 for more details). Most patients held a diagnosis of schizophrenia (77%) with a mean duration of illness of 16 years (SD=10.4) and were treated with atypical antipsychotics (96%). Over half of participants were also prescribed clozapine but continued to experience persistent AVHs; thereby meeting the criteria for ultra-resistance. At baseline, there were no significant differences between the two groups (VRT and CBT) in terms of psychiatric symptoms and socio-demographic data ($p>0.05$).

Short-term Treatment Efficacy

As observed in Table 2, several statistically significant within-group improvements were found for VRT and CBT from baseline to three-month follow-up.

Both treatment groups showed significant reductions on the prespecified primary outcome consisting of AVH symptoms assessed with the total PSYRATS-AH score ($p<0.001$ for VRT and $p=0.001$ for CBT). Significant reductions were found most prominently for distress related to AVH and voice frequency subscales of the PSYRATS. Based on Cohens' d , the effects of VRT on AVH were large (PSYRATS-AH-Total score $d=1.080$; PSYRATS-AH-Distress $d=0.998$; PSYRATS-

AH-Frequency $d=0.701$) and small to moderate for CBT (PSYRATS-AH-Total score $d=0.555$; PSYRATS-AH-Distress $d=0.434$; PSYRATS-AH-Frequency $d=0.339$).

Concerning beliefs about voices measured with the BAVQ-R, VRT showed significant improvements from baseline to three-month follow-up on persecutory beliefs ($p=0.039$). Although not statistically significant, CBT showed a trend towards significance on the persecutory beliefs sub-scale ($p=0.076$) and total beliefs about voices ($p=0.056$). Both therapies showed moderate effects on persecutory beliefs about voices ($d=0.438$ for VRT and $d=0.382$ for CBT). Depressive symptoms as secondary outcomes measured with the BDI-II also diminished in both treatment groups with effects being of moderate magnitude ($d=0.577$ for VRT and $d=0.498$ for CBT). Although not statistically significant for the CBT arm, overall general symptoms as measured with the PANSS significantly diminished ($p=0.008$) with VRT. Most effects were observed on the excited/hostility subscale ($p=0.005$) and anxio-depressive subscale ($p<0.001$). The effect of VRT was of moderate range ($d=0.651$) for overall symptomatology and was found to be larger for the affective symptoms ($d=0.724$ for excited/hostility symptoms and $d=0.786$ for anxio-depressive symptoms). Additionally, VRT significantly ameliorated quality of life ($p=0.001$) with an effect of moderate magnitude ($d=0.637$).

There was one statistically significant between-group Times \times Treatment effect for the anxio-depressive subscale of the PANSS, yielding to a superiority of VRT over CBT ($p=0.025$) (see Table 2).

Long-term Maintenance

As shown in Table 3, results for VRT were maintained in the long-term up to the one-year follow-up with no statistically significant differences from three-month follow-up for most outcomes. The only exception comprised the engagement subscales of the BAVQ-R for VRT, which was found to diminish significantly ($p=0.002$) from 3-month to 12-month follow-up and returned to baseline. CBT showed no statistically significant differences on any of the outcomes.

Acceptability and Feasibility of Interventions

Of the 74 participants, nine withdrew at some stage from VRT and three from CBT. Reasons for withdrawal included lack of motivation, not wanting to reduce their voices and moving away. In terms of adverse events, no patients were re-hospitalized during the totality of the trial. Attrition

rate at post-treatment was 16.2% (Figure 1). Reasons for discontinuation at follow-ups varied and included patients initially having a maximum follow-up period being set at three months, patients being unreachable after several attempts and patients not desiring to further participate in the project. In the 15 patients having participated in semi-structured interviews on their perspectives concerning treatments, most participants found their treatment (VRT and CBT) to be adequate in content, sequence, dose, tailoring, timing, mode of delivery and equipment use. One third of participants did find the dose of interventions (VRT and CBT) to be too short and would have preferred supplementary sessions. Particularly related to VRT, 37.5% voiced the intervention as being stressful at first. This is precisely within the scope of VRT. Once they had overcome the initial exposure to anxiety, they enjoyed their experience and found it to be interesting. Additionally, 42.9% of participants in CBT found the homework to be either uninteresting as sessions progressed, not enough to gain awareness or lacking visual aid.

Discussion

With the rise of VR in psychotherapy to enhance conventional approaches, this randomised comparative trial aimed to compare the efficacy of an innovative treatment using VR (VRT) to our adapted CBT for AVH in patients with TRS. Both therapies of nine weeks were found to be feasible to implement and acceptable to patients with no adverse events being attributed to any of the interventions. Drop-out rates, while slightly larger for VRT, were in similar range to other psychosocial interventions 59. Additionally, both interventions were found to be efficacious and yielded notable improvements in symptomatology for patients with persistent symptoms who have not responded to prior treatment. This is a breakthrough as approximately half of patients were considered ultra-resistant and prescribed clozapine.

Concerning key outcomes, our findings showed that both VRT and CBT reduced overall AVH in the short-term, including associated distress and frequency. Although our findings did not show a statistically significant superiority of VRT over CBT, VRT did achieve larger effects particularly on overall AVH ($d=1.080$), voice distress ($d=0.998$) and frequency ($d=0.701$). These effects are in the same range as to those observed in the prior trials on VR therapies for AVH 45-47, which were of large range as well. Markedly, effects were maintained up to our one-year follow-up. These findings, while not significant, suggest that VR therapies for voices may potentially achieve greater efficacy on AVH in comparison to the small-to-moderate effects that have been observed in

literature on generic CBT for psychosis, which is corroborated by the moderate effect of our CBT for AVH ($d=0.555$). Moreover, CBT is generally not meant to reduce frequency in voices as is the case of AT and VRT, but rather change the beliefs patients have towards their voices 60. In this trial, CBT only showed a trend towards significance on overall beliefs about voices and persecutory voices, with effects both of moderate range ($d=0.488$ and $d=0.382$). Effects may have reached significance in this trial if we had a larger sample size. The effect on persecutory beliefs, which combined malevolence and omnipotence, were significant for VRT and similarly attained a moderate effect ($d=0.438$). This was in accordance with our initial pilot trial that found significant results on both malevolence and omnipotence 46. Interestingly, we observed a between-group Times \times Treatment effect trend towards significance for engagement with voices. This suggests that patients engaged more with their voices following VRT. Since VRT is an experiential therapy that allows patients to engage in a personified version of their distressing voice by emphasising on the alteration of their emotional experience, patients may more easily increase engagement. This may also extend outside of the therapy sessions. However, the effect then returned to baseline value at the one-year follow-up, which may suggest that booster sessions may be necessary to maintain effects in time.

Of interest, VRT specifically reduced clinician-ranked overall symptoms of schizophrenia in comparison to CBT. Our results suggested a superiority of VRT over CBT on more affective symptoms (i.e. anxio-depressive symptoms) with effects reaching large magnitude. This finding is not surprising given VRT's emphasis of enabling patients to experience strong emotions (e.g. anxiety, fear, and anger) during the dialogue with their voices and to learn to regulate them. The therapy may therefore help reduce cognitive avoidance of fear-relevant information (i.e. the voice and its content) and reduce anxiety as a result of exposure 61,62. A usual therapy experience for patients who engaged with the approach generally involves some early anxiety followed by a reported sense of relief, achievement, power, and liberation 56,63,64. It has been speculated that distressing AVH with negative content may directly impact mood, and low mood may in turn make a patient more vulnerable to further AVH 65. Therefore, focusing on emotional regulation and reductions in distress may influence affective symptoms as observed in both our pilot project and this trial. Through our immersive VRT, affective symptoms may be tackled by enabling patients to learn to better manage their intense emotions and to improve their self-image. Beyond VRT sessions, patients appeared to continue to consolidate their learnings into their daily lives, which

may likewise explain the significant improvement observed on subjective quality of life. This finding is important as patients with TRS often have poorer quality of life 66, which is an indicator of their sense of well-being and satisfaction of their life circumstance 67. Not only has the treatment of patients with schizophrenia been traditionally focused on symptoms, but many psychotherapies have not targeted quality of life. As observed in our trial, CBT has not clearly shown to improve quality of life 68. In recent years, subjective quality of life has been a particularly crucial target that should be improved with treatment as enhanced quality of life may bring about recovery in patients 69.

The trial has implications for the treatment of patients with TRS since it showed that both treatment modalities demonstrated significant improvements, which paralleled their corresponding therapeutic targets as well as delivery modality. Due to the heterogeneity in patients with schizophrenia, voice hearers may comprise distinct subtypes that require different forms of treatment 70. In this sense, CBT may be best for patients who are not ready to be immersed into the emotion-inducing experience of VRT and desire to learn more about their AVH. In addition, CBT is ideal for patients who hear voices with no communicative content as it may appear at the least pointless and potentially harmful to attempt to enter a dialogue with an absent agent 71. Nevertheless, this type of manual-based approach may not be adequate for patients with cognitive deficits, may not be sufficiently individually tailored and may not allow to target relevant factors of their hallucinatory experience (i.e. interpersonal aspects of their experience) and rather emphasizes beliefs about voices. Hence, instead of trying to challenge beliefs about voices and learn to resist voices, VRT, in accordance with “Third-wave therapies,” primarily focuses on how patients relate with their voices by working on improving self-esteem, self-acceptance and emotion regulation. Within this approach, the patient’s relationship with their voice is fundamentally viewed in the context of their current and previous significant relationships 4,72. VRT may therefore target a range of therapeutic targets that are relevant to the voice hearing experience and allow patients to experientially live their experience in a secure therapeutic environment, thereby enabling learnings to be more readily transferred to the real world. Nevertheless, VRT may be too anxiogenic and confrontational at first for some patients, which may explain the slightly higher drop-out rate in comparison to CBT. It also remains to be clarified whether VRT is superior or equivalent to traditional relational approaches (e.g. 50) and whether it truly necessitates the use of immersive VR in comparison to using a computerized system as in AT 45,47.

There are noteworthy limitations to this trial that should nonetheless be acknowledged. The most important limits include the evaluators being non-blinded to treatment allocation during the clinical assessments, the small sample size and single therapist per therapy. First, while most outcomes measured used “self-reported” type assessment, the PANSS used clinical judgment. Thus, the evaluation of clinical changes may have been under- or over-estimated. Though, this is less likely the case since evaluators were trained on a series of videos provided from an external provider to ensure interrater reliability. Second, we observed several trends towards significance ($p < 0.1$), which may have become significant if larger sample size was obtained. Nevertheless, our results were in similar range to those of a full powered well-conducted randomized trial on AT 45. Third, another limitation is the fact that the therapy has been offered only by a skilled therapist with substantial expertise in the psychological treatment of schizophrenia. Apart from CBT for AVH, it is, however, unknown if the efficacy of VRT would remain across therapists as this type of therapy poses delivery challenges (e.g. shifting in real time between communicating as a therapist and avatar), ethical considerations (e.g. the therapist must recreate critical and hostile interactions) and training dilemmas (e.g. the therapist should be experienced in this specific population). A further single-blind randomized controlled trial comparing VRT to CBTp, which will be sufficiently powered, is underway to target these limitations (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04054778).

In summary, our pilot comparative trial is the first to compare VRT to evidence-based CBT for the treatment of refractory voices in patients with schizophrenia. We showed that both low-intensity treatment groups are beneficial interventions with effects lasting in time. Nevertheless, VRT yielded to larger effects on AVH and showed additional effects on affective symptoms and quality of life. Keeping in mind that there is no sole effective intervention that is unlikely to benefit all patients, VRT highlights the future of patient-tailored approaches that integrates several processes (i.e. self-experience, emotion regulation) relevant to potentially improve the effectiveness of generic CBT for voices. Since schizophrenia, mostly TRS, is an extremely complex disorder associated with significant impairments in social and occupational functioning, VRT may have implications for patients' health and quality of life that are potentially immense. Although this study was not conducted in the aim of further understanding the therapeutic elements of the interventions, future research should aim to understand the components of psychotherapies that leads to efficacy over simply conducting efficacy trials. There is hence indeed emerging work into understanding the therapeutic components that lead to AT's and VRT's large efficacy on AVH and other facets

of the illness 63,64. More research is necessary to establish which components of AT/VRT make it efficacious and determine which patients may respond better to the intervention. Studies are currently underway to better understand the differences between treatment “responders” versus “non-responders.”

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contributions

AD and SP contributed to the conception of the study. Statistical analyses were conducted by LD. All authors contributed to the interpretation of the data. LD wrote the manuscript. All authors revised the content critically and approved the final version.

Acknowledgements

This project was supported by the Pinel Foundation, Services et Recherches Psychiatriques AD, the Levesque Foundation and Otsuka Canada Pharmaceuticals Inc.

LD received a doctoral scholarship from the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS). SP is holder of the Eli Lilly Chair on schizophrenia research and AD is holder of a Junior 2 young investigator from the FRQS.

Lastly, the authors would like to thank all the patients who participated in the trial and Charles-Édouard Giguère for his statistical expertise. We would also like to sincerely thank the late Dr. Kieron O'Connor without whom the CBT arm would not have been possible. His guidance throughout the trial was most appreciated.

Competing interests

The authors declare no conflicts of interest.

References

- 1 Murray, C. J. L. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 2197-2223, doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4 (2012).
- 2 Landmark, J., Merskey, H., Cernovsky, Z. & Helmes, E. The positive triad of schizophrenic symptoms. Its statistical properties and its relationship to 13 traditional diagnostic systems. *Br J Psychiatry* 156, 388-394, doi:10.1192/bjp.156.3.388 (1990).
- 3 Birchwood, M. & Chadwick, P. The omnipotence of voices: testing the validity of a cognitive model. *Psychological medicine* 27, 1345-1353, doi:10.1017/s0033291797005552 (1997).
- 4 Birchwood, M. et al. Interpersonal and role-related schema influence the relationship with the dominant 'voice' in schizophrenia: a comparison of three models. *Psychol Med* 34, 1571-1580 (2004).
- 5 Favrod, J., Grasset, F., Spreng, S., Grossenbacher, B. & Hodé, Y. Benevolent voices are not so kind: the functional significance of auditory hallucinations. *Psychopathology* 37, 304-308, doi:10.1159/000082269 (2004).
- 6 Kjelby, E. et al. Suicidality in schizophrenia spectrum disorders: the relationship to hallucinations and persecutory delusions. *Eur Psychiatry* 30, 830-836, doi:10.1016/j.eurpsy.2015.07.003 (2015).
- 7 de Jager, A. et al. Investigating the Lived Experience of Recovery in People Who Hear Voices. *Qualitative health research* 26, 1409-1423, doi:10.1177/1049732315581602 (2016).
- 8 Beck, A. T., Himelstein, R. & Grant, P. M. In and out of schizophrenia: Activation and deactivation of the negative and positive schemas. *Schizophrenia research* 203, 55-61, doi:10.1016/j.schres.2017.10.046 (2019).
- 9 Larøi, F. et al. The ice in voices: Understanding negative content in auditory-verbal hallucinations. *Clinical Psychology Review* 67, 1-10, doi:https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.11.001 (2019).
- 10 Elkis, H. & Buckley, P. F. J. P. C. Treatment-resistant schizophrenia. 39, 239-265 (2016).
- 11 Essock, S. M., Hargreaves, W. A., Covell, N. H. & Goethe, J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 32, 683-697 (1996).
- 12 Lieberman, J. A. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 12, 9-12 (1999).

- 13 Lindenmayer, J.-P. Treatment Refractory Schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* 71, 373-384, doi:10.1023/A:1004640408501 (2000).
- 14 Lieberman, J. A. et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 151, 1744-1752, doi:10.1176/ajp.151.12.1744 (1994).
- 15 Meltzer, H. Y. Treatment-Resistant Schizophrenia - The Role of Clozapine. *Current Medical Research and Opinion* 14, 1-20, doi:10.1185/03007999709113338 (1997).
- 16 Meltzer, H. Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 99 Suppl, S18-27, doi:10.1007/bf00442554 (1989).
- 17 Iasevoli, F. et al. 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 65, 34-48, doi:10.1016/j.pnpbp.2015.08.010 (2016).
- 18 Correll, C. U., Brevig, T. & Brain, C. Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC psychiatry* 19, 362, doi:10.1186/s12888-019-2318-x (2019).
- 19 Kennedy, J. L., Altar, C. A., Taylor, D. L., Degtiar, I. & Hornberger, J. C. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 29, 63-76 (2014).
- 20 Howes, O. D. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry* 174, 216-229, doi:10.1176/appi.ajp.2016.16050503 (2017).
- 21 Campbell, M., Young, P. I., Bateman, D. N., Smith, J. M. & Thomas, S. H. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 47, 13-22, doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00849.x (1999).
- 22 Stroup, T. S., Lieberman, J. A., Swartz, M. S. & McEvoy, J. P. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience* 2, 373-379 (2000).
- 23 Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W., Dickerson, F. B. & Dixon, L. B. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 36, 94-103, doi:10.1093/schbul/sbp130 (2010).

- 24 Kuipers, E., Yesufu-Udechuku, A., Taylor, C. & Kendall, T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *bmj* 348, g1173 (2014).
- 25 Lehman, A. F. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 161, i-iv+1-56 (2004).
- 26 McGorry, P. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Australian New Zealand Journal of Psychiatry* 39, 1-30 (2005).
- 27 National Collaborating Centre for Mental Health. in *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014* (National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Collaborating Centre for Mental Health, 2014., 2014).
- 28 Morrison, A. P. & Barratt, S. What are the components of CBT for psychosis? A Delphi study. *Schizophr Bull* 36, 136-142, doi:10.1093/schbul/sbp118 (2010).
- 29 Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D. & Bebbington, P. E. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 31, 189-195 (2001).
- 30 Mander, H. & Kingdon, D. The evolution of cognitive-behavioral therapy for psychosis. *Psychology research and behavior management* 8, 63-69, doi:10.2147/prbm.S52267 (2015).
- 31 Burns, A. M., Erickson, D. H. & Brenner, C. A. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* 65, 874-880, doi:10.1176/appi.ps.201300213 (2014).
- 32 van der Gaag, M., Valmaggia, L. R. & Smit, F. The effects of individually tailored formulation-based cognitive behavioural therapy in auditory hallucinations and delusions: a meta-analysis. *Schizophr Res* 156, 30-37, doi:10.1016/j.schres.2014.03.016 (2014).
- 33 Hazell, C. M., Hayward, M., Cavanagh, K. & Strauss, C. A systematic review and meta-analysis of low intensity CBT for psychosis. *Clinical Psychology Review* 45, 183-192 (2016).
- 34 Jauhar, S. et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *The British Journal of Psychiatry* 204, 20-29, doi:10.1192/bjp.bp.112.116285 (2014).

- 35 Sarin, F., Wallin, L. & Widerlov, B. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nordic journal of psychiatry* 65, 162-174, doi:10.3109/08039488.2011.577188 (2011).
- 36 Turner, D. T., van der Gaag, M., Karyotaki, E. & Cuijpers, P. Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *American Journal of Psychiatry* 171, 523-538, doi:10.1176/appi.ajp.2013.13081159 (2014).
- 37 Avasthi, A., Sahoo, S. & Grover, S. Clinical Practice Guidelines for Cognitive Behavioral Therapy for Psychotic Disorders. *Indian journal of psychiatry* 62, S251-s262, doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_774_19 (2020).
- 38 Thomas, N., Rossell, S., Farhall, J., Shoawyer, F. & Castle, D. Cognitive behavioral therapy for auditory hallucinations: effectiveness and predictors of outcome in a specialist clinic. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 39, 129-138 (2011).
- 39 Thomas, N. et al. Psychological therapies for auditory hallucinations (voices): current status and key directions for future research. *Schizophr Bull* 40, S202-S212 (2014).
- 40 Tai, S. & Turkington, D. The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: current practice and recent developments. *Schizophr Bull* 35, 865-873, doi:10.1093/schbul/sbp080 (2009).
- 41 Lincoln, T. M. & Peters, E. A systematic review and discussion of symptom specific cognitive behavioural approaches to delusions and hallucinations. *Schizophr Res* 203, 66-79, doi:10.1016/j.schres.2017.12.014 (2019).
- 42 Chin, J. T., Hayward, M. & Drinnan, A. 'Relating' to voices: Exploring the relevance of this concept to people who hear voices. *Psychology and psychotherapy* 82, 1-17, doi:10.1348/147608308x320116 (2009).
- 43 Hayward, M., Awenat, Y., McCarthy Jones, S., Paulik, G. & Berry, K. Beyond beliefs: A qualitative study of people's opinions about their changing relations with their voices. *Psychosis* 7, 97-107, doi:10.1080/17522439.2014.926388 (2015).
- 44 Hayward, M., Berry, K. & Ashton, A. 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, 1313-1323, doi:10.1016/j.cpr.2011.09.001 (2011).

- 45 Craig, T. K. et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The lancet. Psychiatry* 5, 31-40, doi:10.1016/s2215-0366(17)30427-3 (2018).
- 46 du Sert, O. P. et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophr Res*, doi:10.1016/j.schres.2018.02.031 (2018).
- 47 Leff, J., Williams, G., Huckvale, M. A., Arbuthnot, M. & Leff, A. P. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry* 202, 428-433 (2013).
- 48 Hayward, M., Overton, J., Dorey, T. & Denney, J. Relating therapy for people who hear voices: a case series. *Clinical Psychology Psychotherapy: An International Journal of Theory Practice* 16, 216-227 (2009).
- 49 Corstens, D., Longden, E. & May, R. Talking with voices: Exploring what is expressed by the voices people hear. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches* 4, 95-104, doi:10.1080/17522439.2011.571705 (2012).
- 50 Hayward, M., Jones, A.-M., Bogen-Johnston, L., Thomas, N. & Strauss, C. Relating therapy for distressing auditory hallucinations: a pilot randomized controlled trial. *Schizophrenia research* 183, 137-142 (2017).
- 51 Birchwood, M., Meaden, A., Trower, P. & Gilbert, P. Shame, humiliation and entrapment in psychosis. *A casebook of cognitive therapy for psychosis*, 108-131 (2002).
- 52 Chadwick, P. *Person-based cognitive therapy for distressing psychosis*. (John Wiley & Sons, 2006).
- 53 Hayward, M. Interpersonal relating and voice hearing: to what extent does relating to the voice reflect social relating? *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 76, 369-383 (2003).
- 54 Hayward, M. & Fuller, E. Relating therapy for people who hear voices: perspectives from clients, family members, referrers and therapists. *Clinical psychology & psychotherapy* 17, 363-373 (2010).
- 55 Leff, J., Williams, G., Huckvale, M., Arbuthnot, M. & Leff, A. P. Avatar therapy for persecutory auditory hallucinations: What is it and how does it work? *Psychosis* 6, 166-176 (2014).
- 56 Craig, T., Ward, T. & Rus-Calafell, M. in *Brief Interventions for Psychosis: A Clinical Compendium* (eds B. Pradhan, N. Pinninti, & S. Rathod) (Springer (c), 2016).
- 57 Carvalho, M. R. D., Freire, R. C. & Nardi, A. E. Virtual reality as a mechanism for exposure therapy. *The World Journal of Biological Psychiatry* 11, 220-230 (2010).

- 58 Pallavicini, F. et al. Is virtual reality always an effective stressors for exposure treatments? Some insights from a controlled trial. *BMC psychiatry* 13, 52, doi:10.1186/1471-244x-13-52 (2013).
- 59 Villeneuve, K., Potvin, S., Lesage, A. & Nicole, L. Meta-analysis of rates of drop-out from psychosocial treatment among persons with schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Research* 121, 266-270, doi:10.1016/j.schres.2010.04.003 (2010).
- 60 Smailes, D., Alderson-Day, B., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S. & Dodgson, G. Tailoring Cognitive Behavioral Therapy to Subtypes of Voice-Hearing. *Front Psychol* 6, 1933, doi:10.3389/fpsyg.2015.01933 (2015).
- 61 Foa, E. B., Huppert, J. D. & Cahill, S. P. in *Pathological anxiety: Emotional processing in etiology and treatment.* 3-24 (The Guilford Press, 2006).
- 62 Foa, E. B. & Kozak, M. J. Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychological bulletin* 99, 20-35 (1986).
- 63 Dellazizzo, L. et al. Exploration of the dialogue components in Avatar Therapy for schizophrenia patients with refractory auditory hallucinations: A content analysis. *Clin Psychol Psychother* 25, 878-885, doi:10.1002/cpp.2322 (2018).
- 64 Ward, T. et al. AVATAR Therapy for Distressing Voices: A Comprehensive Account of Therapeutic Targets. *Schizophr Bull*, doi:10.1093/schbul/sbaa061 (2020).
- 65 Smith, B. et al. Emotion and psychosis: links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and delusions and hallucinations. *Schizophr Res* 86, 181-188, doi:10.1016/j.schres.2006.06.018 (2006).
- 66 Nucifora, F. C., Jr., Woznica, E., Lee, B. J., Cascella, N. & Sawa, A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of disease*, doi:10.1016/j.nbd.2018.08.016 (2018).
- 67 Katschnig, H. Quality of life in mental disorders: challenges for research and clinical practice. *World psychiatry* 5, 139 (2006).
- 68 Laws, K. R., Darlington, N., Kondel, T. K., McKenna, P. J. & Jauhar, S. Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: a meta-analysis. *BMC Psychology* 6, 32, doi:10.1186/s40359-018-0243-2 (2018).

- 69 Torres-González, F. et al. Unmet needs in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 97-110, doi:10.2147/ndt.S41063 (2014).
- 70 McCarthy-Jones, S. et al. 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 (2014).
- 71 Deamer, F. & Hayward, M. Relating to the Speaker behind the Voice: What Is Changing? *Front Psychol* 9, 11, doi:10.3389/fpsyg.2018.00011 (2018).
- 72 Birchwood, M., Meaden, A., Trower, P., Gilbert, P. & Plaistow, J. The power and omnipotence of voices: subordination and entrapment by voices and significant others. *Psychol Med* 30, 337-344 (2000).
- 73 Dumais, A., Cote, G. & Lesage, A. Clinical and sociodemographic profiles of male inmates with severe mental illness: a comparison with voluntarily and involuntarily hospitalized patients. *Can J Psychiatry* 55, 172-179 (2010).
- 74 Dumais, A. et al. Schizophrenia and serious violence: A clinical-profile analysis incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophrenia Research* 130, 234-237, doi:10.1016/j.schres.2011.02.024 (2011).
- 75 Légaré, N., Grégoire, C.-A., De Benedictis, L. & Dumais, A. Increasing the clozapine: Norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Medical Hypotheses* 80, 689-691, doi:https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.12.024 (2013).
- 76 Potvin, S., Dugré, J. R., Fahim, C. & Dumais, A. Increased connectivity between the nucleus accumbens and the default mode network in patients with schizophrenia during cigarette cravings. *Journal of dual diagnosis* 15, 8-15 (2019).
- 77 Potvin, S. et al. Emotion processing in treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine: an fMRI study. *Schizophrenia research* 168, 377-380 (2015).
- 78 Potvin, S., Tikász, A., Richard-Devantoy, S., Lungu, O. & Dumais, A. History of Suicide Attempt Is Associated with Reduced Medial Prefrontal Cortex Activity during Emotional Decision-Making among Men with Schizophrenia: An Exploratory fMRI Study. *Schizophrenia Research and Treatment* 2018, 9898654, doi:10.1155/2018/9898654 (2018).
- 79 Richard-Devantoy, S., Orsat, M., Dumais, A., Turecki, G. & Jollant, F. Neurocognitive Vulnerability: Suicidal and Homicidal Behaviours in Patients with Schizophrenia. 59, 18-25, doi:10.1177/070674371405900105 (2014).

- 80 Tikász, A. et al. Reward-related decision-making in schizophrenia: A multimodal neuroimaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 286, 45-52, doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.03.007> (2019).
- 81 Tikász, A. et al. Anterior cingulate hyperactivations during negative emotion processing among men with schizophrenia and a history of violent behavior. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12, 1397-1410, doi:[10.2147/ndt.S107545](https://doi.org/10.2147/ndt.S107545) (2016).
- 82 Tikász, A. et al. Reduced dorsolateral prefrontal cortex activation during affective Go/NoGo in violent schizophrenia patients: An fMRI study. *Schizophrenia Research* 197, 249-252, doi:<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.011> (2018).
- 83 Ekman, P., Friesen, W.V., and Hager, J. C. *Facial Action Coding System: The Manual*. (Consulting Psychologists Press, 2002).
- 84 Lavoie, M. E., Imbriglio, T. V., Stip, E. & O'Connor, K. P. Neurocognitive Changes Following Cognitive-Behavioral Treatment in Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorder. *International Journal of Cognitive Therapy* 4, 34-50, doi:[10.1521/ijct.2011.4.1.34](https://doi.org/10.1521/ijct.2011.4.1.34) (2011).
- 85 O'Connor, K. et al. Group cognitive-behavioural treatment with long-term follow-up and targeting self-identity for hoarding disorder: An open trial. *Behaviour Research and Therapy* 25, 701-709, doi:[10.1002/cpp.2304](https://doi.org/10.1002/cpp.2304) (2018).
- 86 O'Connor, K. et al. Treating Delusional Disorder: A Comparison of Cognitive-Behavioural Therapy and Attention Placebo Control. *Behaviour Research and Therapy* 52, 182-190, doi:[10.1177/070674370705200310](https://doi.org/10.1177/070674370705200310) (2007).
- 87 O'Connor, K. P. et al. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples. *Behaviour research and therapy* 47, 1090-1095, doi:<https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.07.021> (2009).
- 88 O'Connor, K. P., Lavoie, M. E., Stip, E., Borgeat, F. & Laverdure, A. Cognitive-behaviour therapy and skilled motor performance in adults with chronic tic disorder. *Neuropsychological Rehabilitation* 18, 45-64, doi:[10.1080/09602010701390835](https://doi.org/10.1080/09602010701390835) (2008).
- 89 O'Connor, K. & Lecomte, T. in *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume III: Therapeutic Approaches, Comorbidity, and Outcomes* (ed Michael S. Ritsner) 245-265 (Springer Netherlands, 2011).
- 90 St-Pierre-Delorme, M.-E., Lalonde, M. P., Perreault, V., Koszegi, N. & O'Connor, K. Inference-Based Therapy for Compulsive Hoarding: A Clinical Case Study. *Behaviour Research and Therapy* 10, 291-303, doi:[10.1177/1534650111411293](https://doi.org/10.1177/1534650111411293) (2011).

- 91 van Niekerk, J., Brown, G., Aardema, F. & O'Connor, K. Integration of Inference-Based Therapy and Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder—A Case Series. *International Journal of Cognitive Therapy* 7, 67-82, doi:10.1521/ijct.2014.7.1.67 (2014).
- 92 Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N. & Faragher, E. B. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the Psychotic Symptom Ratings Scales (PSYRATS). *Psychol Med* 29, 879-889 (1999).
- 93 Chadwick, P. The revised Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ-R). *The British Journal of Psychiatry* 177, 229-232, doi:10.1192/bjp.177.3.229 (2000).
- 94 Strauss, C. et al. The Beliefs about Voices Questionnaire - Revised: A factor structure from 450 participants. *Psychiatry Res* 259, 95-103, doi:10.1016/j.psychres.2017.09.089 (2018).
- 95 Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. Beck depression inventory-II. *San Antonio* 78, 490-498 (1996).
- 96 Wang, Y. P. & Gorenstein, C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* 35, 416-431, doi:10.1590/1516-4446-2012-1048 (2013).
- 97 Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 261-276, doi:10.1093/schbul/13.2.261 (1987).
- 98 Kay, S. R., Opler, L. A. & Lindenmayer, J.-P. J. P. r. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. 23, 99-110 (1988).
- 99 Wallwork, R., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D. & Dickinson, D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia research* 137, 246-250 (2012).
- 100 Endicott, J., Nee, J., Harrison, W. & Blumenthal, R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 29, 321-326 (1993).
- 101 Ritsner, M., Kurs, R., Gibel, A., Ratner, Y. & Endicott, J. 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, 1693-1703 (2005).

- 102 Stevanovic, D. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-short form for quality of life assessments in clinical practice: a psychometric study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 18, 744-750, doi:10.1111/j.1365-2850.2011.01735.x (2011).
- 103 Feeley, N. & Cossette, S. in *Complex Interventions in Health: An overview of research methods* (eds DA Richards & IR Hallberg) 166–174 (2015).
- 104 Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (Academic press, 2013).

Figures and Tables

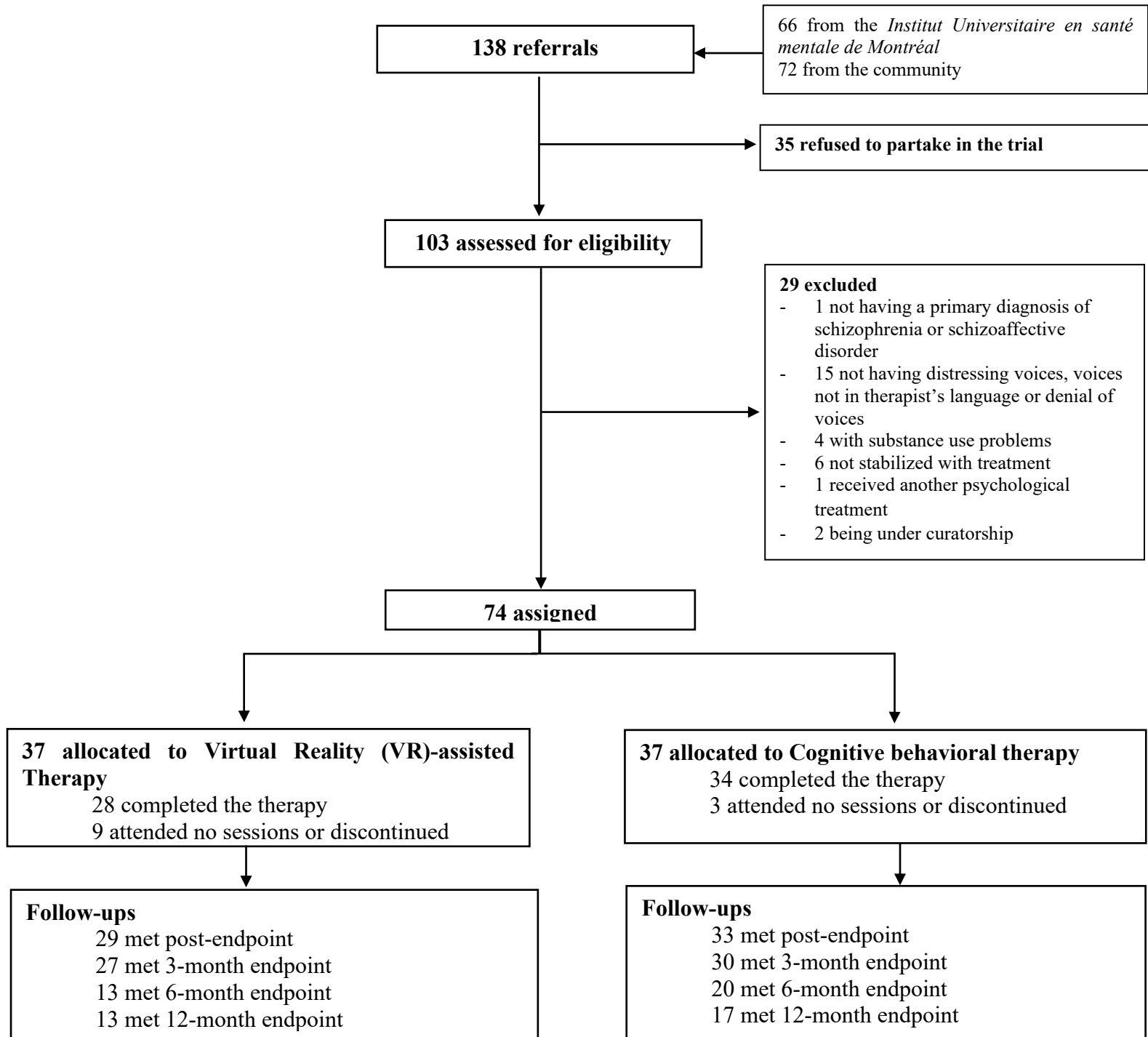


Figure 1. Trial profile of patients who received Virtual Reality (VR)-assisted Therapy or Cognitive behavioral therapy

Table 1. Baseline sociodemographic and clinical characteristics

Characteristics	Virtual Reality (VR)-assisted Therapy N=37	Cognitive Behavioral Therapy N=37	Total N=74
Age (Years)	43.6 ± 12.0	41.4 ± 13.4	42.5 ± 12.7
Sex			
Male	78.4%	73.0%	75.7%
Female	21.6%	27.0%	24.3%
Civil status			
Single	83.8%	78.4%	81.1%
Divorced/Separated	13.5%	10.8%	6.8%
Married/Common in law	2.7%	10.8%	12.2%
Ethnicity			
Caucasian	83.8%	80.6%	82.2%
Visible minorities	16.2%	19.4%	17.8%
Duration of schooling (Years)	12.6 ± 3.8	11.9 ± 3.4	12.2 ± 3.6
Primary diagnosis			
Schizophrenia	78.4%	75.7%	77.0%
Schizoaffective disorder	21.6%	24.3%	23.0%
Duration of illness (Years)	18.0 ± 10.6	14.6 ± 10.2	16.0 ± 10.4
Medication: Antipsychotics			
Atypical	94.6%	97.2%	95.9%
Clozapine	40.5%	55.6%	52.1%

Data are presented as mean ± standard deviation or %.
There were no significant differences between treatment groups.

Table 2. Outcomes at baseline, post-treatment and three-month follow-up for short-term efficacy comparison

Treatment Condition	Mean and standard deviation (SD)						p-value	Timepoint comparisons			Effect size T1-T3	Times x Treatment interaction p-value
	Baseline		Post-therapy		Three-month follow-up			T2-T1	T3-T1	T3-T2		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		p-value	p-value	p-value		
<u>PSYRATS-AH-Total</u>												
VRT	29.592	4.313	23.069	9.410	22.159	8.728	<0.001	<0.001	<0.001	1.000	1.080	0.266
CBT	29.351	6.853	25.549	9.327	24.903	9.026	0.001	0.024	0.006	1.000	0.555	
<u>PSYRATS-AH-Distress</u>												
VRT	15.403	3.248	11.457	5.341	11.111	5.139	<0.001	<0.001	<0.001	1.000	0.998	0.214
CBT	14.264	4.915	12.046	4.982	11.767	6.490	0.004	0.028	0.011	1.000	0.434	
<u>PSYRATS-AH-Frequency</u>												
VRT	6.694	1.864	5.483	2.681	5.222	2.309	0.005	0.035	0.021	1.000	0.701	0.738
CBT	7.446	2.198	6.424	2.818	6.633	2.580	0.009	0.013	0.178	1.000	0.339	
<u>PSYRATS-AH-Attribution</u>												
VRT	5.444	1.594	4.414	2.338	4.148	2.248	0.004	0.040	0.004	1.000	0.665	0.851
CBT	5.919	1.785	5.091	2.241	4.900	1.900	0.017	0.070	0.028	1.000	0.553	
<u>PSYRATS-AH-Loudness</u>												
VRT	2.083	0.996	1.724	1.066	1.741	1.095	0.197	0.347	0.403	1.000	0.327	0.207
CBT	1.811	0.908	2.000	1.090	1.600	0.724	0.176	1.000	0.786	0.202	0.257	
<u>BAVQ-R-Total</u>												
VRT	47.000	10.334	44.706	14.990	42.975	20.128	0.404	0.959	0.611	1.000	0.252	0.794
CBT	49.165	16.051	45.451	14.396	42.274	11.871	0.056	0.198	0.072	1.000	0.488	
<u>BAVQ-R-Persecutory beliefs</u>												
VRT	15.000	6.432	12.071	6.981	11.750	8.294	0.039	0.098	0.055	1.000	0.438	0.940
CBT	13.203	7.720	10.909	6.559	10.392	6.985	0.076	0.139	0.125	1.000	0.382	
<u>BAVQ-R-Benevolence</u>												
VRT	2.861	3.818	3.607	4.841	3.500	4.624	0.879	1.000	1.000	1.000	0.151	0.470
CBT	4.595	5.346	4.182	4.883	3.867	4.305	0.446	0.884	0.619	1.000	0.150	
<u>BAVQ-R-Engagement</u>												
VRT	2.528	3.342	4.143	5.324	4.000	5.276	0.213	0.296	0.275	1.000	0.333	0.078
CBT	5.000	5.883	4.273	5.299	4.200	5.261	0.266	0.356	1.000	0.980	0.143	
<u>BAVQ-R-Resistance</u>												
VRT	18.483	6.252	16.704	6.955	15.539	8.329	0.183	0.387	0.222	1.000	0.400	0.417
CBT	17.568	6.954	17.788	6.009	16.781	6.204	0.577	1.000	1.000	0.904	0.119	
<u>BDI-II-Total</u>												
VRT	20.580	10.927	15.969	12.863	14.124	11.455	0.003	0.009	0.004	1.000	0.577	0.889
CBT	18.555	10.941	14.424	9.427	12.677	12.626	0.003	0.028	0.002	0.716	0.498	
<u>BDI-II-Cognitive</u>												
VRT	9.446	5.905	6.483	6.127	5.963	5.893	<0.001	<0.001	0.001	1.000	0.590	0.335

Treatment Condition	Mean and standard deviation (SD)						p-value	Timepoint comparisons			Effect size T1-T3	Times x Treatment interaction p-value
	Baseline		Post-therapy		Three-month follow-up			T2-T1	T3-T1	T3-T2		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		p-value	p-value	p-value		
CBT	7.622	6.309	5.818	4.283	4.900	5.202	0.012	0.106	0.009	0.477	0.471	
<u>BDI-II-Somatic-affective</u>												
VRT	11.130	6.211	9.497	7.493	8.162	6.320	0.076	0.361	0.080	1.000	0.474	0.849
CBT	10.934	6.068	8.606	6.134	7.776	8.164	0.010	0.050	0.012	1.000	0.439	
<u>PANSS-Total</u>												
VRT	78.991	13.889	72.443	14.434	70.074	13.485	0.008	0.045	0.015	1.000	0.651	0.284
CBT	75.743	15.697	73.788	16.443	71.652	16.862	0.554	1.000	0.854	1.000	0.251	
<u>PANSS-Positive</u>												
VRT	13.451	3.999	11.690	3.475	12.407	3.895	0.087	0.084	1.000	0.510	0.264	0.349
CBT	13.892	3.857	13.333	4.601	12.567	4.352	0.267	1.000	0.371	1.000	0.322	
<u>PANSS-Negative</u>												
VRT	15.514	5.541	15.180	5.316	14.630	4.789	0.754	1.000	1.000	1.000	0.171	0.864
CBT	14.216	4.685	14.182	4.640	14.080	4.990	0.971	1.000	1.000	1.000	0.028	
<u>PANSS-Disorganized</u>												
VRT	7.297	2.053	6.966	3.053	6.778	2.342	0.816	1.000	1.000	1.000	0.236	0.611
CBT	7.892	2.998	7.818	3.046	7.417	3.091	0.199	1.000	0.221	0.972	0.156	
<u>PANSS-Excited/Hostility</u>												
VRT	7.541	2.631	6.690	1.854	5.963	1.605	0.005	0.268	0.004	0.114	0.724	0.109
CBT	6.865	2.188	6.788	2.203	6.400	1.958	0.832	1.000	1.000	1.000	0.224	
<u>PANSS-Anxio-depressive</u>												
VRT	10.189	2.999	9.069	2.5062	8.000	2.557	<0.001	0.019	<0.001	0.113	0.786	0.025
CBT	9.108	2.622	8.818	2.579	8.600	2.568	0.703	1.000	1.000	1.000	0.196	
<u>Q-LES-Q-SF</u>												
VRT	47.460	7.050	49.456	7.913	52.222	7.890	0.001	0.349	0.001	0.127	0.637	0.061
CBT	51.204	6.208	52.7879	7.6107	52.400	7.797	0.519	0.781	1.000	1.000	0.170	

Data are raw mean score with standard deviation (SD). Linear mixed models with maximum-likelihood estimation were used. Significant differences (p-value<0.05) are found in bold.

Abbreviations: VRT=Virtual Reality (VR)-assisted Therapy. CBT=Cognitive behavioral therapy. PSYRATS-AH=Psychotic Symptoms Rating Scale-Auditory Hallucinations. BAVQ-R=Beliefs About Voices Questionnaire-Revised. BDI-II=Beck Depression Inventory-II. PANSS=Positive and Negative Symptom Scale. Q-LES-Q-SF=Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form.

Table 3. Outcomes at three-month, six-month and 12-month follow-up for long-term maintenance comparison

Treatment Condition	Mean and standard deviation (SD)						Timepoint comparisons	Times X Treatment interaction
	Three-month follow-up		Six-month follow-up		12-month follow-up		p-value	p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
<u>PSYRATS-AH-Total</u>								
VRT	22.159	8.728	21.029	11.908	20.615	12.600	ns	ns
CBT	24.903	9.026	24.240	9.412	23.941	12.204	ns	ns
<u>PSYRATS-AH-Distress</u>								
VRT	11.111	5.139	11.000	6.822	10.462	7.264	ns	ns
CBT	11.767	6.490	12.350	5.669	11.765	6.815	ns	ns
<u>PSYRATS-AH-Frequency</u>								
VRT	5.222	2.309	4.692	2.562	4.769	2.743	ns	ns
CBT	6.633	2.580	5.600	2.741	5.941	2.989	ns	ns
<u>PSYRATS-AH-Attribution</u>								
VRT	4.148	2.248	3.539	2.504	3.615	2.434	ns	ns
CBT	4.900	1.900	4.850	2.601	4.647	2.499	ns	ns
<u>PSYRATS-AH-Loudness</u>								
VRT	1.741	1.095	1.769	1.301	1.769	1.235	ns	ns
CBT	1.600	0.724	1.400	0.883	1.588	1.004	ns	ns
<u>BAVQ-R-Total</u>								
VRT	42.975	20.128	46.750	17.263	46.611	18.983	ns	ns
CBT	42.274	11.871	43.619	11.055	39.706	14.443	ns	ns
<u>BAVQ-R-Persecutory beliefs</u>								
VRT	11.750	8.294	13.167	7.383	11.808	8.760	ns	ns
CBT	10.392	6.985	10.900	6.656	10.529	7.107	ns	ns
<u>BAVQ-R-Benevolence</u>								
VRT	3.500	4.624	4.333	5.069	3.269	4.196	ns	ns
CBT	3.867	4.305	4.650	5.499	3.882	4.986	ns	ns
<u>BAVQ-R-Engagement</u>								
VRT	4.000	5.276	3.417	4.719	2.154	2.672	0.005	0.047
CBT	4.200	5.261	4.900	5.999	4.177	6.002	ns	ns
<u>BAVQ-R-Resistance</u>								
VRT	15.539	8.329	17.333	8.469	18.385	9.421	ns	ns
CBT	16.781	6.204	16.368	5.974	14.529	8.508	ns	ns
<u>BDI-II-Total</u>								
VRT	14.124	11.455	17.692	12.579	19.615	15.031	ns	ns
CBT	12.677	12.626	10.258	8.570	15.059	13.953	ns	ns
<u>BDI-II-Cognitive</u>								
VRT	5.963	5.893	7.692	5.618	9.000	7.572	ns	ns
CBT	4.900	5.202	4.650	4.727	5.706	5.839	ns	ns
<u>BDI-II-Somatic-affective</u>								
VRT	8.162	6.320	10.000	7.572	10.615	7.848	ns	ns
CBT	7.776	8.164	5.605	6.017	9.353	9.117	ns	ns
<u>PANSS-Total</u>								
VRT	70.074	13.485	76.769	18.895	73.308	12.854	ns	ns
CBT	71.652	16.862	71.800	18.998	73.333	12.212	ns	ns
<u>PANSS-Positive</u>								
VRT	12.407	3.895	14.231	5.510	13.615	4.646	ns	ns

Treatment Condition	Mean and standard deviation (SD)						Timepoint comparisons p-value	Times X Treatment interaction p-value
	Three-month follow-up		Six-month follow-up		12-month follow-up			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
CBT	12.567	4.352	12.750	4.689	12.726	3.200	ns	
<u>PANSS-Negative</u>								
VRT	14.630	4.789	14.077	4.890	14.385	3.228	ns	ns
CBT	14.080	4.990	13.250	6.016	14.059	5.178	ns	
<u>PANSS-Disorganized</u>								
VRT	6.778	2.342	7.308	3.225	7.231	2.488	ns	ns
CBT	7.417	3.091	7.150	2.925	7.765	2.488	ns	
<u>PANSS-Excited/Hostility</u>								
VRT	5.963	1.605	6.385	2.256	6.077	1.4979	ns	ns
CBT	6.400	1.958	6.350	1.725	6.000	1.4979	ns	
<u>PANSS-Anxio-depressive</u>								
VRT	8.000	2.557	9.308	2.626	8.769	3.468	ns	ns
CBT	8.600	2.568	8.750	3.024	8.235	3.212	ns	
<u>Q-LES-Q-SF</u>								
VRT	52.222	7.890	51.846	6.479	50.769	7.407	ns	ns
CBT	52.400	7.797	54.031	7.079	54.177	8.798	ns	

Data are raw mean score with standard deviation (SD). Linear mixed models with maximum-likelihood estimation were used. *p*-values are given for significant differences only (*p*-value<0.05, in bold).

Abbreviations: VRT=Virtual Reality (VR)-assisted Therapy. CBT=Cognitive behavioral therapy. PSYRATS-AH=Psychotic Symptoms Rating Scale-Auditory Hallucinations. BAVQ-R=Beliefs About Voices Questionnaire-Revised. BDI-II=Beck Depression Inventory-II. PANSS=Positive and Negative Symptom Scale. Q-LES-Q-SF=Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form. ns=Non-significant.

Article 4. Evaluating the benefits of Virtual Reality-assisted Therapy following cognitive-behavioral therapy for auditory hallucinations in patients with treatment-resistant schizophrenia: A proof of concept

Laura Dellazizzo

Stéphane Potvin

Kingsada Phraxayavong

Alexandre Dumais

Publié dans *Journal of Clinical Medicine* (2020).

Abstract

Background. Combining cognitive behavioral therapy (CBT) for psychosis with another psychosocial intervention comprising virtual reality (VR)-assisted Therapy (VRT) may improve targeted outcomes in treatment-resistant schizophrenia patients. Methods. Ten participants having followed CBT were part of our comparative clinical trial comparing VRT to CBT and were selected at the end of the study as they desired to continue to achieve improvements with VRT (CBT+VRT). Clinical assessments were administered before/after treatments and at follow-ups. Changes in outcomes were examined using linear mixed-effects models. To gain a more in depth understanding on CBT+VRT, therapists' notes, and open interviews on a sub-group of patients were qualitatively analyzed. Results. Findings showed that the sequence of both interventions was appreciated by all patients. Several significant improvements were found throughout timepoints on auditory verbal hallucinations, beliefs about voices, depressive symptoms, symptoms of schizophrenia and quality of life. Although most of these improvements were in similar range to those observed in our comparative trial, effects of CBT+VRT on depressive symptoms and symptoms of schizophrenia were larger than those found for either intervention alone. Conclusion. This proof of concept is the first to merge gold-standard CBT with VRT for treatment refractory voices and to suggest a certain synergistic effect.

Keywords

Treatment Resistant Schizophrenia; Auditory Verbal Hallucinations; Cognitive Behavioral Therapy; Avatar; Virtual Reality

Introduction

Schizophrenia, especially treatment-resistant schizophrenia (TRS), is a complex, severe and disabling psychiatric disorder, which poses a significant therapeutic challenge and current treatments show limited efficacy [1]. Notably, TRS contributes to a significant loss in patients' quality of life and is associated with a high economic burden [2]. Among the variety of debilitating symptoms, auditory verbal hallucinations (AVH) are the most reported form of hallucination [3]. Medication is generally helpful to treat these symptoms, however, up to 50% of patients are resistant to first-line antipsychotic treatments (TRS) and will continue to suffer from persistent AVH [1, 4, 5]. While clozapine is an effective second-generation antipsychotic reserved for TRS,

as many as 40% will also fail to respond to this molecule [6, 7]. It is now widely acknowledged that pharmacotherapy alone is rarely sufficient to achieve best outcomes, and that combined pharmacological and psychosocial approaches are necessary to improve long-term outcomes in those with schizophrenia [8]. Cognitive-behavioral therapy for psychosis (CBTp) has been the psychotherapy most largely endorsed and recommended by treatment guidelines [9-11]. Yet, at best only moderate effects may be achieved [12-17]. Moreover, approximately 50% of patients do not respond to this approach [18]. Given the limited benefits of existing “gold-standard” psychosocial treatments for TRS, there is consequently space for therapy improvement [19].

New developments in cognitive-behavioral approaches for schizophrenia include the delivery of CBTp in combination with another empirically recognized psychosocial intervention with the goal of enhancing targeted treatment outcomes [20]. Offering such merges has the advantage of focusing on more than one therapeutic goal at once and may therefore better generalize in other aspects patients’ lives [21]. These additional add-on interventions for voices should further concentrate on processes specific to voice hearing [22], such as the interpersonal and emotional dimensions of voices, and should include experiential elements embedded within the therapy. The emergence of Virtual Reality (VR) in psychotherapy may answer this need. This tool has shown several advantages that are noteworthy for optimizing psychotherapies including its versatility, high level of control over exposure parameters, acceptability as well as adherence to treatment [23-26]. Approaches using VR are commonly based on traditional cognitive-behavioral techniques and, in addition, due to their more experiential component, they may raise the likelihood of transferring learnings during VR sessions to patients’ everyday life [26]. VR may be helpful to allow patients to re-experience or relive moments and explore difficult events that cannot be easily or ethically explored in real-life with the aim of learning how to respond/ behave in specific circumstances [27]. The use of VR is especially useful in the case of schizophrenia for the treatment of AVH since simple exposure is challenging due to the invisible component of voices. It is consequently possible to enhance current psychological approaches by allowing patients to be directly exposed in a personalized manner to their anxiety-inducing voices via VR.

Avatar Therapy (AT) and VR-assisted Therapy (VRT) are experiential and exposure-based interventions that permit the establishment of an intimate dialogue with patients’ voice by means of an avatar controlled in real time by a therapist. Patients can therefore learn ways to regulate their

negative emotions elicited by the persecutory voice, to be more assertive and to strengthen their sense of self. The results of the two pilot trials comparing AT/VRT to treatment-as-usual [28, 29] as well as a larger RCT comparing AT to supportive counseling [30] showed large effects of VR therapies on AVH in short-term follow-ups and up to a 24-week follow-up. Recently, our one-year comparative trial comparing VRT to CBT for voices showed that both interventions produced significant improvements in AVH severity and depressive symptoms. VRT did achieve, however, larger effects particularly on overall AVH ($d=1.080$ for VRT and $d=0.555$ for CBT). VRT also showed significant results on persecutory beliefs, quality of life and affective symptoms. Effects were also maintained up to the one-year follow-up. VRT highlights the future of patient-tailored approaches that integrates several relevant processes to potentially improve the effectiveness of generic CBT for voices. Keeping this in mind, CBT and VRT address different needs patients may have. To reduce distress, CBT for voices enables patients to normalize their psychotic experience while explicitly identifying their distorted beliefs [31-33]. Such approach provides patients with tools to modify these beliefs and learn to better cope with their symptoms. On the other hand, VRT is among a newer wave of dialogical approaches that aim to ameliorate the voice-hearer relationship by encouraging assertive interactions with voices and by negotiating new ways of relating. VRT focusses on repetitive practice in real-time in an emotional-inducing VR environment where patients may dialogue with their distressing voices [28-30, 34, 35]. Although these two therapies overlap in common practice, to our knowledge, no one has integrated both these models to draw on their strengths. By combining both low-intensity therapies, we hope to address issues that are particularly challenging in TRS patients. Hence, there may be benefits for patients to have gained a set of skills and knowledge with CBT that may then be experientially applied in VRT.

The aim of this proof of concept paper is therefore to detail the benefits of combining CBT for voices followed by VRT (CBT+VRT) as part of our trial comparing the efficacy of VRT to CBT. In this exploratory study, we attempt to investigate the synergistic effects of both approaches in TRS patients on our primary outcome consisting of AVH and our secondary outcomes comprising beliefs about voices, psychiatric symptoms, and quality of life. Moreover, we gain insight into patients' perspectives of the individual therapies and the combination of both approaches.

Methods

Participants

Participants were part of our larger comparative clinical trial comparing VRT to CBT for voices (identifier number on Clinicaltrials.gov: NCT03585127). Particularly for this study, 10 participants assigned to the CBT arm and having done their corresponding follow-up assessment requested whether they could continue to achieve improvements by following VRT as well. Patients (≥ 18 years old) with refractory AVH and schizophrenia or schizoaffective disorder were recruited from the Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (where the therapy was provided) as well as from the community. Patients were recruited if they had been hearing persecutory voices and did not respond to at least two antipsychotic trials. All patients continued to receive standard psychiatric care and agreed to withhold from changing existing antipsychotic use over the duration of the therapy sessions. Participants were excluded if they presented a neurological disorder, an unstable and serious physical illness, or a substance use disorder in the past 12 months and if they followed another CBTp in the past year (other than the one offered by our team). The trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional ethical committee. Written informed consent was obtained from all patients.

Cognitive-Behavioral Therapy for Auditory Verbal Hallucinations

Patients first began by following CBT for AVH, which consisted of nine individual and weekly sessions of one hour. These sessions were administered in an individual format by a licensed psychologist trained in CBT by Dr. O'Connor who had trained 35 psychologists throughout his career [36-43]. The CBT program was derived and adapted from current evidence-based treatments for AVH. This therapy involved of a succession of learning modules as well as voice journals (task assignments) and has been previously described elsewhere [44, 45]. The first three sessions consisted of patients' anamnesis to set goals and learning about AVH. More particularly, in line with the cognitive model of hallucinations, the voices were understood as being triggered rather than being related to the beliefs they held. Patients completed voice journals to reflect on their positive symptoms and associated triggers. The following three sessions focused on metacognition. In session 4, patients first learned about diverse attributional mechanisms and completed another voice journal to detect the beliefs that were the cause of their ill-being. In sessions 5 and 6, patients were taught to better interpret situations with the use of vignettes. The following two sessions were

based on mindfulness exercises and they were encouraged to ask for feedback and to learn to observe. Patients learned to put forward alternative explanations to their most common beliefs about their hallucinations. Lastly, the therapy ended with a summary of learnings and relapse prevention.

Virtual Reality (VR)-assisted Therapy

The therapy was delivered by an experienced clinician (AD) who has around seven years of experience as a psychiatrist and treated over one thousand patients with major psychiatric disorders including schizophrenia [46-55]. The therapy consisted on average of nine-weekly sessions. VRT has been previously described elsewhere [29, 44, 45]. Briefly, patients were first requested to create and personalize the face and voice of an avatar best resembling the person or entity believed to be the source of their most distressing voice. The following therapeutic sessions consisted of three phases. Pre-immersion: the therapist discussed the preceding week and determined the objective of the therapy session with the patients. Immersion: patients were immersed in the VR environment and encouraged to enter in a dialogue with their avatar animated in real time by the therapist. Post-immersion: the therapist debriefed the patient and evaluated their feelings of their immersive experience. In the first immersive sessions, the therapist would confront patients via the avatar by verbalizing personalized distressing utterances and encouraged patients to use their usual coping strategies. The avatar's interaction with the patient became gradually less hostile and more encouraging as sessions of VRT progressed. The patient generally became more empowered in the interaction they held with their avatar as the former developed more assertiveness and higher self-esteem. In the final consolidation sessions, patients had the opportunity to apply what they had previously learned in the experiential sessions and to follow up on their initial objectives. Each therapy session was audio recorded and the recording was offered to patients.

Clinical Assessments

Clinical assessments were administered before and after each intervention and at follow-up periods by trained research psychiatric nurses. Follow-up periods for CBT could have been three, six or 12 months depending on when patients desired to undertake VRT. As for VRT, follow-up period was conducted at three months.

The primary outcome covered the overall severity of AVH as measured with the Psychotic Symptoms Rating Scale (PSYRATS-AH) [56]. This scale comprises 11 items evaluated by

interview, which was divided into four factors (distress, frequency, attribution, and loudness). Secondary outcomes included beliefs about voices, general psychiatric symptoms, and quality of life. Patients' beliefs about their voices as well as the manner they cope with them were measured with the Beliefs About Voices Questionnaire-Revised (BAVQ-R) [57]. The BAVQ-R supports four subscales [58]: two subscales relating to beliefs (persecutory beliefs and benevolence) in addition to two further subscales that measure responses to the voices (resistance and engagement). Depressive symptoms were assessed with the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [59], which consists of a 21-item self-report inventory. Symptoms of schizophrenia were evaluated with the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) [60]. This scale was separated into five symptom clusters (positive symptoms, negative symptoms, cognitive symptoms, hostility and excitement symptoms, and affective symptoms) [61]. Life satisfaction was evaluated with the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form (Q-LES-Q-SF) [62, 63], which consists of a self-report scale of 14 items.

To gain a more in depth understanding on the combination of both therapies, we qualitatively examined the therapists' notes of each patient in addition to interviews that were held with a subgroup of patients. For the latter part, six participants who desired to give their opinion were interviewed after having followed both interventions. These interviews were open interviews with a loose guide provided to explore topics of interest. The central questions consisted on their perspectives on each individual therapy and their combination. When appropriate, the evaluator prompted patients to expand on interesting responses. Patients' evolution of their voices in addition to their quality of life were also assessed. These interviews were recorded and elements pertaining to the main topics of interest were transcribed. French excerpts were then translated into English.

Analyses

Statistical analyses were performed with SPSS Statistics for Windows (Version 25, IBM). Descriptive statistics were conducted on baseline data. Changes in reported outcomes during the assessment periods were assessed using a linear mixed-effects model with maximum-likelihood estimations for missing data. Timepoints were defined as follows: T1=baseline CBT, T2=post-CBT, T3=follow-up CBT/baseline VRT, T4=post-VRT and T5=three-month follow-up VRT. Since the follow-ups for the CBT arm differed between patients, we took the overall mean of

follow-ups periods as T3 value. The statistical threshold for significance was set at $p < 0.05$. Effect sizes were categorized as small (0.2), medium (0.5) and large effects (> 0.8) [64].

As for qualitative data, the therapists' notes and patient verbatim were annotated for any elements pertaining to changes in symptomatology, self-reflections, and overall comments on individual therapies in addition to their combination. As many headings as necessary were systematically written down to describe all aspects of content. The headings were collected, categorized into related concepts, and grouped under higher order themes to develop an integrated representation of data. Higher order themes were in line with key therapeutic processes of the interventions. For CBT, these themes were based on the topics discussed during the intervention (e.g. normalization of voices, coping strategies) and for VRT, the themes were based on prior qualitative analyses (e.g. emotion regulation, self-perceptions) [34, 35].

Results

Sample Characteristics

Sample characteristics may be found in Table 1. Overall, there was a greater proportion of men (80%), all were Caucasian, and most were single (90%) with a mean age of 43.4 years ($SD = 14.6$). The mean duration of schooling was 11.2 years ($SD = 2.7$). Most patients held a diagnosis of schizophrenia (80%) and the rest (20%) held a diagnosis of schizoaffective disorder. The mean duration of illness was of 16.4 years ($SD = 10.9$). All patients were treated with atypical antipsychotics with over two thirds of participants (70%) being prescribed clozapine. There was a mean delay of 6.8 months between the end of CBT and start of VRT.

Treatment Efficacy

Table 2. summarizes the results from time points and associated effect sizes of measured outcomes.

As for the primary outcome, there was no statistically significant effect for the CBT portion (T1 to T3) for the severity of AVH as assessed with the PSYRATS-AH. Effects were of moderate magnitude ($d = 0.427$). Effects were statistically significant for the VRT portion (T3 to T5) for overall AVH, with most significant reduction found for AVH frequency ($p = 0.008$). The effect for the severity of AVH was additionally of moderate magnitude ($d = 0.606$). There were statistically significant reductions throughout overall time points for the combination on CBT+VRT treatment

on the severity of AVH ($p=0.015$), AVH frequency ($p=0.010$), attribution ($p=0.019$) and loudness ($p=0.047$). A trend towards significance was observed for AVH distress ($p<0.1$). Effects were notably significant between baseline CBT and follow-up VRT for all AVH outcomes. The effects of CBT+VRT on AVH were large (PSYRATS-AH-Total score $d=1.043$; PSYRATS-AH-Distress $d=0.898$; PSYRATS-AH-Frequency $d=0.859$; PSYRATS-AH-Attribution $d=1.020$; PSYRATS-AH-Loudness $d=0.946$). There were four patients considered as treatment responders to CBT+VRT, which was defined as a decline of at least 20% on the PSYRATS-AH.

Concerning beliefs about voices measured with the BAVQ-R, there was no significant pre-post-treatment difference on overall beliefs for the CBT portion with the effect size being of small magnitude. A trend was, however, found for pre- to follow-up CBT ($p=0.089$), yielding to a moderate effect size ($d=0.408$). As for sub-scales, there was a significant pre-post reduction on persecutory beliefs ($p=0.049$) and a significant pre- to follow-up reduction in engagement ($p=0.001$) for CBT. Regarding the latter outcome, there was then a significant increase in engagement between pre-post as well as pre- to follow-up VRT ($p=0.010$ and $p=0.028$, respectively). The merge CBT+VRT showed a significant diminishment in overall beliefs about voices between baseline CBT to post VRT ($p=0.037$) yielding to a moderate effect size between these time points ($d=0.461$). Beliefs about voices then increased towards baseline value at follow-up VRT (T5).

Depressive symptoms measured with the BDI-II significantly diminished throughout time ($p=0.001$). There were pre-post and pre- to follow-up reduction for CBT ($p=0.002$ and $p=0.030$, respectively) yielding to a large effect size post treatment ($d=0.806$) and a medium effect size at follow-up ($d=0.467$). Depressive symptoms additionally significantly diminished for the VRT portion with a significant pre- to follow-up reduction being observed ($p=0.015$). The merged therapies showed a significant diminishment between baseline CBT to post ($p=0.004$) and follow-up ($p<0.001$) VRT with the effect being of large magnitude ($d=1.020$).

Although CBT showed no significant differences for overall symptoms of schizophrenia as measured with the PANSS, the VRT portion did yield to significant pre-post-treatment reductions ($p=0.003$). A trend was also observed between pre-VRT and follow-up VRT ($p=0.097$). As for the sub-scales, significant findings were found for pre-post VRT on negative symptoms ($p=0.024$) and excited/hostility symptoms ($p=0.009$); a trend was also observed for positive symptoms ($p<0.1$).

Overall, general symptoms significantly diminished throughout all timepoints ($p=0.013$). The effect size for overall symptoms from baseline CBT to follow-up VRT was of large magnitude ($d=0.806$). Moreover, there were principally statistically significant effects from baseline CBT to post VRT for most subscales. There were also significant effects of CBT+VRT throughout time points for disorganized ($p=0.022$) and excited/hostility ($p=0.011$) symptoms and a trend for positive symptoms ($p<0.1$).

Lastly, CBT showed no significant effects on quality of life. The VRT portion did reach significance from pre-VRT to follow-up VRT ($p=0.045$) yielding to a moderate effect size ($d=0.451$). In addition, there was a trend towards significance for quality of life between baseline CBT to follow-up VRT ($p<0.1$). There was an overall small effect for quality of life from baseline CBT to follow-up VRT ($d=0.331$).

Qualitative Perspectives on Interventions

To complement and go beyond the statistical findings, the therapists' notes and patient interviews found relevant elements that emerged for each therapy and their merge. First, CBT for voices was found to help patients gain better awareness into their illness and talk about their experience to better accept their diagnosis and themselves. For some, this was the first time they had the opportunity to discuss their experience in a non-judgmental environment. Patients noted that the therapist dived deep "into [their] pride," "allowed to shed light in the fog" and "put words on blurry things." The therapy therefore helped to clarify their experience. A large portion of CBT was aimed towards learning new strategies such as relaxation and mindfulness to diminish the breadth of voices and better manage/control voices and stressful periods when they arose. Hence, many patients verbalized being able to better manage their emotions and they felt more confident.

Second, similarities were found with VRT. The therapy helped patients better accept themselves and their voices, while also learning to better manage their emotions. Patients noted that VRT helped to embody their voice and make their experience come to life by enabling a direct discussion with their voice (e.g. "the avatar was truly there" and "[they] had to face it"). A patient stated that "putting a face to the voice" was one of their favorite parts of the therapy. The therapy helped them not only improve their dialogue with their voices (i.e., self-assertiveness), but these gains also extended to their overall life by making them more open with others, thereby improving interpersonal relations. VRT allowed many patients to forgive themselves and accept past events

that occurred in their life (e.g., sexual abuse, for instance). Although the initial confrontation sessions were emotionally difficult, several patients noted a feeling of liberation following therapy sessions. One patient even verbalized that the therapy enabled him/her to “chase away the demon inside [him/her]”. Lastly, patients discussed their hopes about their voices and life. For some, VRT helped make them ready to undertake new life plans, such as returning to school and work.

Third, when looking back into both therapies, patients expressed their complementarity and found the sequence to be the best option. As noted, CBT was axed on “questioning” and “comprehension”, while VRT was axed on “taking action” and “dialogue”. CBT allowed patients to obtain the necessary tools to be able to then apply them into VRT in a more direct manner. Accordingly, one patient stated that “in retrospect, both therapies were necessary and complementary; the sequence was ideal because CBT helped to prepare the tools needed for VRT, and mostly helped with the difficult confrontation sessions of VRT.”

Discussion

With the limited efficacy of CBTp, it has become more established that the combination of gold-standard CBT with another empirically based psychotherapy may be valuable to address the needs of patients with schizophrenia [65], and more so those with treatment resistance. This proof of concept study aimed to explore the usefulness and effectiveness of combining CBT for voices and VRT in patients with TRS. The sequence of both low-intensity interventions was found to be appreciated by all patients. CBT+VRT was beneficial for patients with several significant improvements being found. Although most of these improvements were in similar range to those observed in our comparative trial, effects on certain symptoms such as depressive symptoms were larger than those found for either intervention alone.

Concerning our primary outcome, results on CBT+VRT showed that there were large reductions from the baseline to three-month follow-up treatment on overall AVH severity ($d=1.043$), including distress, frequency, attribution, and loudness. Moreover, CBT+VRT achieved large effects in line with the effects reported in our comparative trial [45] and prior trials on VR therapies for AVH [28-30]. The CBT portion yielded to moderate effects ($d=0.427$). These results are in line with our hypothesis stating that CBT+VRT may achieve greater efficacy on AVH in comparison to the small-to-moderate effects that have been observed in literature on generic CBTp [66]. Results were more mitigated on beliefs about voices as observed in our comparative trial [45].

Although not significant, there was a trend towards significance for overall beliefs about voices for CBT and the effect was of moderate magnitude ($d=0.408$). More precisely, in line with the therapeutic targets of CBT, the intervention decreased persecutory beliefs as well as engagement. Engagement then increased with VRT. This is in accordance with CBT aimed at changing beliefs about voices and learning non-relational coping strategies [67] and VRT aimed at increasing dialogue with voices. In accord to our comparative trial, the effect of CBT+VRT was at best of moderate magnitude. Moreover, although not statistically significant for overall time points, there was an effect on quality of life mostly after having followed VRT. This is consistent with our previous trials showing improvement in quality of life with VRT [29, 45] and findings demonstrating that CBT does not generally improve quality of life [68].

Of interest, there were notable improvements observed for depressive symptoms ($d=1.020$) and overall symptomatology of schizophrenia ($d=0.806$), with most effects for excited/hostility and disorganized symptoms. These effects were larger than those observed in our comparative trial for either of the interventions [45]. Moreover, there were additional benefits to the combination of both interventions with significant findings being found for positive symptoms, negative symptoms, and disorganized symptoms. This is suggestive of a certain synergistic effect of combining both interventions. Although results are not clear-cut, such synergistic effects of combining both approaches were verbalized by patients as well. These findings are expected given the emphasis of CBT on learning to normalize the psychotic experience and gain new skills to manage stress and emotions in combination with VRT that then enables patients to experience strong emotions (e.g., anxiety, fear, and anger) during the dialogue with their voices to directly learn to regulate them.

Our exploratory paper is the first to combine gold-standard CBT with VRT for the treatment of refractory AVH in patients with schizophrenia and has shown some preliminary evidence for a synergistic effect of CBT+VRT mainly on depressive symptoms (BDI) and symptoms of schizophrenia (PANSS). This proof of concept study highlights the possible benefits of having gained knowledge on the psychotic experience and acquired a set of skills with CBT that may then be applied in a more experiential manner within emotion inducing VRT. Nevertheless, this study has limitations that should be acknowledged. First, the principal limitation consists in the small sample size that limits the generalization of results. A larger fully powered study would be necessary to see whether statistically significant effects remain or whether trends towards

significance would become significant. Secondly, the effectiveness of the combination is likely to be influenced by the timing of each treatment. Since patients were part of our larger comparative trial, patients began VRT at differing intervals. While most began after three-month CBT assessment, some began after longer-term follow-ups, which may explain the lessening of the effects of CBT in time. Keeping in mind personalized treatment, patients commenced VRT when they felt CBT treatment gains were consolidated and they were ready to undertake the emotion-inducing sessions of VRT. Third, we did not have a control group consisting of the inverse sequence that is patients first following VRT and then CBT. However, as noted in patients' interviews, they found the sequence of CBT followed by VRT to be more complimentary as they gained insight into their illness and then could put into practice their knowledge in the VR dialogue. Also, we did not have any patients in the trial desiring to follow CBT after their VRT treatment. The lack of control group was fulfilled with our results from our comparative trial on the individual interventions.

Conclusion

To conclude, despite the small sample of the study, we nonetheless found preliminary promising results suggesting the usefulness of merging CBT followed by VRT. The effects of sequencing treatments in this manner may be more than additive since each would enhance the effectiveness of the other. This was observed notably for depressive symptoms and symptoms of schizophrenia. Moreover, these interventions derive from common rationale and are viewed as complimentary with each having their specific therapeutic targets. Firstly, by beginning with CBT, patients may learn to establish links between their thoughts, feelings, or actions with respect to their symptoms and the accompanying dysfunctions [69]. CBT is therefore considered a more “top-down” approach with its goal aimed to address problematic thinking patterns and core beliefs that may contribute to emotional distress and maladaptive behaviors. CBT for voices thus relies on a considerable degree of abstract self-reflection [70]. In sum, it is aimed at normalizing the psychotic experience, providing a range of alternative explanations, developing a shared understanding of the voices, changing the appraisal of the voices, testing unhelpful beliefs, reducing unhelpful coping strategies and increasing good coping strategies (i.e., mindfulness) [31]. The approach could be enhanced when followed by an experiential psychotherapy, such as VRT, to maximize its effectiveness. VRT uses additional methods for working with voices within the wider context of

one's view of themselves, of relationships with others/voices, and self-narratives [22]. Additionally, the visualization of the avatar/the voice may facilitate the process of validating the experience and modifying the flow of dialogue with the voice through sessions while altering the voice-hearer relationship [69]. As an experiential therapy, VRT primarily focuses on how patients relate with their voices by targeting self-esteem, emotion regulation and acceptance rather than challenging beliefs about voices. In this vein, this approach is thus considered as a more “bottom-up” approach. VRT may also allow patients to test/challenge coping mechanism directly in the VR environment with their avatar, while being encouraged to try new strategies throughout the therapy. Combining treatment components in this way and specific order may not only engage multiple treatment targets and possible pathogenic mechanisms but is also likely to have a synergistic effect through the interaction of the individual treatment components [19]. This was confirmed with the interviews held with patients. Particularly for the combination of CBT with VRT, patients may first gain more effective “top-down” regulation mechanisms with CBT and then they may improve their “bottom-up” mechanisms with VRT. VRT highlights the future of patient-tailored approaches that integrates several processes relevant to potentially improve the effectiveness of CBT for voices. Future research should nevertheless aim to develop the best merged approach to combine CBT and VRT.

Conflicts of Interest statement

The authors declare no conflicts of interest.

Funding sources

This project was supported by the Pinel Foundation, Services et Recherches Psychiatriques AD, the Levesque Foundation and Otsuka Canada Pharmaceuticals Inc.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the patients who participated in this subproject of the initial trial. We also sincerely thank the late Dr. Kieron O'Connor without whom the CBT arm would not have been possible. LD received a doctoral scholarship from the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS). SP is holder of the Eli Lilly Chair on schizophrenia research and AD is holder of a Junior 2 young investigator from the FRQS.

Authors' contributions

Conceptualization, Laura Dellazizzo, Stéphane Potvin, Kingsada Phraxayavong and Alexandre Dumais; Data curation, Laura Dellazizzo; Formal analysis, Laura Dellazizzo; Funding acquisition, Stéphane Potvin, Kingsada Phraxayavong and Alexandre Dumais; Investigation, Laura Dellazizzo, Stéphane Potvin, Kingsada Phraxayavong and Alexandre Dumais; Methodology, Laura Dellazizzo, Stéphane Potvin, Kingsada Phraxayavong and Alexandre Dumais; Project administration, Kingsada Phraxayavong and Alexandre Dumais; Supervision, Stéphane Potvin and Alexandre Dumais; Validation, Stéphane Potvin and Alexandre Dumais; Writing – original draft, Laura Dellazizzo; Writing – review & editing, Laura Dellazizzo, Stéphane Potvin, Kingsada Phraxayavong and Alexandre Dumais.

References

1. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-29.
2. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63-76.
3. Landmark J, Merskey H, Cernovsky Z, Helmes E. The positive triad of schizophrenic symptoms. Its statistical properties and its relationship to 13 traditional diagnostic systems. *Br J Psychiatry*. 1990;156:388-94.
4. Elkis H, Buckley PFJPC. Treatment-resistant schizophrenia. 2016;39(2):239-65.
5. Nucifora FC, Jr., Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of disease*. 2018.
6. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2017;62(11):772-7.
7. Wagner E, Lohrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2019;33(4):423-35.

8. Lavretsky H. History of schizophrenia as a psychiatric disorder. *Clinical handbook of schizophrenia*. 2008:1.
9. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2004;161(2 SUPPL.):i-iv+ 1-56.
10. McGorry P, Killackey E, Lambert T, Lambert M, Jackson H, Codyre DJA, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. 2005;39(1-2):1-30.
11. National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Collaborating Centre for Mental Health, 2014.; 2014.
12. van der Gaag M, Valmaggia LR, Smit F. The effects of individually tailored formulation-based cognitive behavioural therapy in auditory hallucinations and delusions: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014;156(1):30-7.
13. Hazell CM, Hayward M, Cavanagh K, Strauss C. A systematic review and meta-analysis of low intensity CBT for psychosis. *Clinical Psychology Review*. 2016;45:183-92.
14. Sarin F, Wallin L, Widerlov B. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nordic journal of psychiatry*. 2011;65(3):162-74.
15. Burns AM, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatric services (Washington, DC)*. 2014;65(7):874-80.
16. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(5):523-38.
17. Avasthi A, Sahoo S, Grover S. Clinical Practice Guidelines for Cognitive Behavioral Therapy for Psychotic Disorders. *Indian journal of psychiatry*. 2020;62(Suppl 2):S251-s62.
18. Thomas N, Rossell S, Farhall J, Shoawyer F, Castle D. Cognitive behavioral therapy for auditory hallucinations: effectiveness and predictors of outcome in a specialist clinic. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2011;39:129-38.
19. Nelson B, Torregrossa L, Thompson A, Sass LA, Park S, Hartmann JA, et al. Improving treatments for psychotic disorders: beyond cognitive behaviour therapy for psychosis. *Psychosis*. 2020:1-7.

20. Dickerson FB, Lehman AF. Evidence-based psychotherapy for schizophrenia: 2011 update. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(8):520-6.
21. Lecomte T, Corbière M, Simard S, Leclerc C. Merging evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia. *Behav Sci (Basel).* 2014;4(4):437-47.
22. Thomas N, Hayward M, Peters E, van der Gaag M, Bentall RP, Jenner J, et al. Psychological therapies for auditory hallucinations (voices): current status and key directions for future research. *Schizophr Bull.* 2014;40(Suppl 4):S202-S12.
23. Fernandez-Alvarez J, Rozental A, Carlbring P, Colombo D, Riva G, Anderson PL, et al. Deterioration rates in Virtual Reality Therapy: An individual patient data level meta-analysis. *J Anxiety Disord.* 2019;61:3-17.
24. Riva G. Virtual reality in psychotherapy: review. *Cyberpsychology & behavior.* 2005;8(3):220-30.
25. Rizzo A, Kim G. A SWOT Analysis of the Field of Virtual Rehabilitation and Therapy. *Presence Teleoperators & Virtual Environments.* 2005;14:119-46.
26. Fernández-Alvarez J, Colombo D, Botella C, García-Palacios A, Riva G, editors. *Virtual Reality for Anxiety and Stress-Related Disorders: A SWOT Analysis* 2019; Cham: Springer International Publishing.
27. Botella C, Quero S, Baños RM, Perpiña C, Garcia Palacios A, Riva G. Virtual reality and psychotherapy. *Stud Health Technol Inform.* 2004;99:37-54.
28. Leff J, Williams G, Huckvale MA, Arbuthnot M, Leff AP. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry.* 2013;202:428-33.
29. du Sert OP, Potvin S, Lipp O, Dellazizzo L, Laurelli M, Breton R, et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophr Res.* 2018.
30. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T, Leff JP, Huckvale M, Howarth E, et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The lancet Psychiatry.* 2018;5(1):31-40.
31. Morrison AP, Barratt S. What are the components of CBT for psychosis? A Delphi study. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):136-42.
32. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med.* 2001;31(2):189-95.

33. Mander H, Kingdon D. The evolution of cognitive-behavioral therapy for psychosis. *Psychology research and behavior management*. 2015;8:63-9.
34. Dellazizzo L, Percie du Sert O, Phraxayavong K, Potvin S, O'Connor K, Dumais A. Exploration of the dialogue components in Avatar Therapy for schizophrenia patients with refractory auditory hallucinations: A content analysis. *Clin Psychol Psychother*. 2018;25(6):878-85.
35. Ward T, Rus-Calafell M, Ramadhan Z, Soumelidou O, Fornells-Ambrojo M, Garety P, et al. AVATAR Therapy for Distressing Voices: A Comprehensive Account of Therapeutic Targets. *Schizophr Bull*. 2020.
36. Lavoie ME, Imbriglio TV, Stip E, O'Connor KP. Neurocognitive Changes Following Cognitive-Behavioral Treatment in Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorder. *International Journal of Cognitive Therapy*. 2011;4(1):34-50.
37. O'Connor K, Bodryzlova Y, Audet J-S, Koszegi N, Bergeron K, Guitard A. Group cognitive-behavioural treatment with long-term follow-up and targeting self-identity for hoarding disorder: An open trial. 2018;25(5):701-9.
38. O'Connor K, Stip E, Péliissier M-C, Aardema F, Guay S, Gaudette G, et al. Treating Delusional Disorder: A Comparison of Cognitive-Behavioural Therapy and Attention Placebo Control. 2007;52(3):182-90.
39. O'Connor KP, Laverdure A, Taillon A, Stip E, Borgeat F, Lavoie M. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples. *Behaviour research and therapy*. 2009;47(12):1090-5.
40. O'Connor KP, Lavoie ME, Stip E, Borgeat F, Laverdure A. Cognitive-behaviour therapy and skilled motor performance in adults with chronic tic disorder. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2008;18(1):45-64.
41. O'Connor K, Lecomte T. An Overview of Cognitive Behaviour Therapy in Schizophrenia Spectrum Disorders. In: Ritsner MS, editor. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume III: Therapeutic Approaches, Comorbidity, and Outcomes*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011. p. 245-65.
42. St-Pierre-Delorme M-E, Lalonde MP, Perreault V, Koszegi N, O'Connor K. Inference-Based Therapy for Compulsive Hoarding: A Clinical Case Study. 2011;10(4):291-303.

43. van Niekerk J, Brown G, Aardema F, O'Connor K. Integration of Inference-Based Therapy and Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder—A Case Series. *International Journal of Cognitive Therapy*. 2014;7(1):67-82.
44. Dellazizzo L, Potvin S, Phraxayavong K, Lalonde P, Dumais A. Avatar Therapy for Persistent Auditory Verbal Hallucinations in an Ultra-Resistant Schizophrenia Patient: A Case Report. *Front Psychiatry*. 2018;9:131.
45. Dellazizzo L, Potvin S, Phraxayavong K, Dumais A. Evaluating the efficacy of Virtual Reality-assisted Therapy over cognitive-behavioral therapy for auditory hallucinations in patients with treatment resistant schizophrenia: A one-year clinical comparative trial. *Psychological Medicine*. Submitted
46. Dumais A, Cote G, Lesage A. Clinical and sociodemographic profiles of male inmates with severe mental illness: a comparison with voluntarily and involuntarily hospitalized patients. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):172-9.
47. Dumais A, Potvin S, Joyal C, Allaire J-F, Stip E, Lesage A, et al. Schizophrenia and serious violence: A clinical-profile analysis incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophrenia Research*. 2011;130(1-3):234-7.
48. Légaré N, Grégoire C-A, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: Norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Medical Hypotheses*. 2013;80(6):689-91.
49. Potvin S, Dugré JR, Fahim C, Dumais A. Increased connectivity between the nucleus accumbens and the default mode network in patients with schizophrenia during cigarette cravings. *Journal of dual diagnosis*. 2019;15(1):8-15.
50. Potvin S, Tikász A, Lungu O, Dumais A, Stip E, Mendrek A. Emotion processing in treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine: an fMRI study. *Schizophrenia research*. 2015;168(1-2):377-80.
51. Potvin S, Tikász A, Richard-Devantoy S, Lungu O, Dumais A. History of Suicide Attempt Is Associated with Reduced Medial Prefrontal Cortex Activity during Emotional Decision-Making among Men with Schizophrenia: An Exploratory fMRI Study. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2018;2018:9898654.
52. Richard-Devantoy S, Orsat M, Dumais A, Turecki G, Jollant F. Neurocognitive Vulnerability: Suicidal and Homicidal Behaviours in Patients with Schizophrenia. 2014;59(1):18-25.

53. Tikász A, Dumais A, Lipp O, Stip E, Lalonde P, Laurelli M, et al. Reward-related decision-making in schizophrenia: A multimodal neuroimaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2019;286:45-52.
54. Tikász A, Potvin S, Lungu O, Joyal CC, Hodgins S, Mendrek A, et al. Anterior cingulate hyperactivations during negative emotion processing among men with schizophrenia and a history of violent behavior. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1397-410.
55. Tikász A, Potvin S, Richard-Devantoy S, Lipp O, Hodgins S, Lalonde P, et al. Reduced dorsolateral prefrontal cortex activation during affective Go/NoGo in violent schizophrenia patients: An fMRI study. *Schizophrenia Research*. 2018;197:249-52.
56. Haddock G, McCarron J, TARRIER N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the Psychotic Symptom Ratings Scales (PSYRATS). *Psychol Med*. 1999;29(4):879-89.
57. Chadwick P. The revised Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ-R). *The British Journal of Psychiatry*. 2000;177(3):229-32.
58. Strauss C, Hugdahl K, Waters F, Hayward M, Bless JJ, Falkenberg LE, et al. The Beliefs about Voices Questionnaire - Revised: A factor structure from 450 participants. *Psychiatry Res*. 2018;259:95-103.
59. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio. 1996;78(2):490-8.
60. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987;13(2):261-76.
61. Wallwork R, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger D, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2012;137(1-3):246-50.
62. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29(2):321-6.
63. Ritsner M, Kurs R, Gibel A, Ratner Y, Endicott J. 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*. 2005;14(7):1693-703.
64. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Academic press; 2013.
65. Candida M, Campos C, Monteiro B, Rocha NBF, Paes F, Nardi AE, et al. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: an overview on efficacy, recent trends and neurobiological findings. *MedicalExpress*. 2016;3(5).

66. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;204(1):20-9.
67. Smailes D, Alderson-Day B, Fernyhough C, McCarthy-Jones S, Dodgson G. Tailoring Cognitive Behavioral Therapy to Subtypes of Voice-Hearing. *Front Psychol*. 2015;6:1933.
68. Laws KR, Darlington N, Kondel TK, McKenna PJ, Jauhar S. Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: a meta-analysis. *BMC Psychology*. 2018;6(1):32.
69. Pradhan B, Pinninti N, Rathod S. *Brief Interventions for Psychosis: A Clinical Compendium*: Springer; 2016.
70. Beck AT, Himmelstein R, Grant PM. In and out of schizophrenia: Activation and deactivation of the negative and positive schemas. *Schizophrenia research*. 2019;203:55-61.

Figures and Tables

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample

<u>Sociodemographic</u>		
Gender		
Male	8	(80%)
Female	2	(20%)
Age	43.4	(14.6)
Ethnicity		
Caucasian	10	(100%)
Civil status		
Single	9	(90%)
Couple	1	(10%)
Level of schooling (years)	11.2	(2.7)
<u>Clinical</u>		
Diagnosis		
Schizophrenia	8	(80%)
Schizoaffective disorder	2	(20%)
Duration of illness (years)	16.4	(10.9)
Antipsychotic medication		
Atypical	10	(100%)
Clozapine	7	(70%)

n (%) or mean (SD)

Table 2. Primary and secondary outcomes throughout time points for CBT+VRT

Mean and Standard Deviation (SD)										Time Points Comparisons					All Time Points	Effect Size						
T1		T2		T3		T4		T5		p-Value					p-Value	T1-T2	T1-T3	T1-T4	T1-T5	T3-T4	T3-T5	
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	T2-T1	T3-T1	T4-T1	T5-T1	T4-T3								T5-T3
PSYRATS-AH-Total																						
31.9	5.1	27.2	11.2	28.1	11.5	24.5	11.4	19.8	15.6	0.148	0.235	0.026	0.001	0.271	0.019	0.015	0.540	0.427	0.838	1.043	0.314	0.606
PSYRATS-AH-Distress																						
15.3	4.5	12.4	5.3	13.6	6.5	12.4	6.4	9.8	7.4	0.119	0.360	0.119	0.007	0.507	0.053	0.088	0.590	0.304	0.524	0.898	0.186	0.546
PSYRATS-AH-Frequency																						
8.0	2.9	7.2	3.4	7.4	3.2	6.0	2.7	4.9	4.2	0.347	0.456	0.022	0.001	0.112	0.008	0.010	0.253	0.196	0.714	0.859	0.473	0.670
PSYRATS-AH-Attribution																						
6.7	1.2	5.4	2.2	5.3	2.1	4.9	2.6	4.1	3.4	0.075	0.050	0.015	0.001	0.608	0.111	0.019	0.734	0.819	0.889	1.020	0.169	0.425
PSYRATS-AH-Loudness																						
1.9	1.0	2.2	1.2	1.8	1.1	1.2	0.6	1.0	0.9	0.477	0.843	0.102	0.050	0.148	0.074	0.047	0.272	0.095	0.849	0.946	0.677	0.796
BAVQ-R-Total																						
51.3	16.0	47.0	16.2	45.0	14.9	43.5	17.8	50.6	10.7	0.239	0.089	0.037	0.964	0.677	0.139	0.160	0.267	0.408	0.461	0.051	0.091	0.432
BAVQ-R-Persecutory beliefs																						
15.5	6.6	12.0	5.8	12.6	5.7	12.0	6.0	14.6	4.2	0.049	0.097	0.049	0.619	0.740	0.316	0.182	0.563	0.470	0.555	0.163	0.103	0.399
BAVQ-R-Benevolence																						
3.2	5.4	3.3	4.4	2.8	3.7	3.5	5.1	3.1	3.0	0.869	0.492	0.620	0.570	0.240	0.206	0.706	0.020	0.086	0.057	0.023	0.157	0.089
BAVQ-R-Engagement																						
4.2	6.0	3.7	4.9	2.4	4.2	3.8	5.8	3.1	4.4	0.325	0.001	0.430	0.409	0.010	0.028	0.016	0.091	0.348	0.068	0.209	0.276	0.163
BAVQ-R-Resistance																						
19.8	8.2	18.3	5.9	18.9	3.1	18.8	4.5	20.5	4.0	0.326	0.554	0.516	0.919	0.938	0.530	0.815	0.210	0.145	0.151	0.109	0.026	0.447
BDI-II-Total																						
23.6	12.4	15.0	8.6	17.9	12.0	14.2	11.6	11.2	11.9	0.002	0.030	0.004	<0.001	0.371	0.015	0.001	0.806	0.467	0.783	1.020	0.314	0.561
PANSS-Total																						
76.0	7.5	73.6	13.6	75.8	18.4	64.4	15.5	67.1	13.7	0.515	0.958	0.003	0.088	0.003	0.097	0.013	0.320	0.014	0.953	0.806	0.670	0.536
PANSS-Positive																						
14.8	1.9	13.4	4.7	13.9	4.1	12.1	2.8	12.6	3.6	0.150	0.368	0.007	0.068	0.062	0.309	0.079	0.391	0.282	1.128	0.764	0.513	0.337
PANSS-Negative																						
14.2	2.6	14.0	4.5	14.5	5.0	11.8	5.5	12.9	4.5	0.863	0.796	0.044	0.465	0.024	0.333	0.159	0.054	0.075	0.558	0.354	0.514	0.336
PANSS-Disorganized																						
8.1	2.2	8.2	2.7	7.3	3.1	6.9	2.2	6.1	1.6	0.854	0.135	0.032	0.013	0.491	0.241	0.022	0.041	0.298	0.545	1.040	0.149	0.486
PANSS-Excited/Hostility																						
6.7	1.8	7.1	1.7	6.8	2.1	5.2	1.3	5.5	1.8	0.504	0.823	0.016	0.101	0.009	0.066	0.011	0.228	0.051	0.955	0.667	0.916	0.665
PANSS-Anxio-depressive/affective																						
9.0	2.4	8.7	2.8	9.3	2.9	8.4	3.1	8.2	2.4	0.675	0.642	0.404	0.295	0.197	0.142	0.558	0.115	0.113	0.216	0.333	0.300	0.413
Q-LES-Q-SF																						
52.6	6.5	54.4	6.7	52.1	5.3	54.6	5.3	54.7	7.8	0.206	0.740	0.161	0.086	0.086	0.045	0.162	0.273	0.084	0.337	0.331	0.472	0.451

Data are raw mean score with standard deviation (SD). Linear mixed models with maximum-likelihood estimation were used. Significant differences (p -value < 0.05) are found in bold. Absolute values for effect sizes are reported. Time points: T1 = before CBT, T2 = after CBT, T3 = follow-up CBT/baseline VRT, T4 = post VRT, T5 = three-month follow-up VRT. Abbreviations: PSYRATS-AH = Psychotic Symptoms Rating Scale—Auditory Hallucinations; BAVQR = Beliefs About Voices Questionnaire; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; PANSS = Positive and Negative Symptom Scale; Q-LES-Q-SF = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire—Short Form.

**Article 5. Avatar Therapy for Persistent Auditory Verbal Hallucinations:
A Case Report of a Peer Research Assistant on his Path towards
Recovery**

Laura Dellazizzo

Olivier Percie de Sert

Stéphane Potvin

Richard Breton

Jean-François Pelletier

Patrice Renaud

Alexandre Dumais

Publié dans *Psychosis* (2018).

Abstract

Peer support promotes the overall wellness of people with mental illness by establishing mutual partnerships throughout their different stages of recovery. In health research, investments in patient-oriented research have become prioritized. Though, peer-contributed research remains relatively rare, especially in the study of psychosis. Our research team chose to include a peer research assistant in the elaboration and refinement of a novel personalized and patient-oriented psychotherapy for voice hearers using virtual reality (Avatar Therapy (AT)). This paper details the case of a partnership between a mental health service user and clinical researchers by showcasing Mr. X, the first to follow the therapy for his input and our peer support worker for future patients, in his journey towards recovery. Before AT, Mr. X was unable to advance due to his voices. His participation was to initially gain from his personal expertise and invite his critique to improve AT. However, what he gained from AT was much more; his voices diminished by 80-90% and he was able to reduce his medication on four occasions. Also, he followed a university level peer helper program and became employed. Mr. X is an inspirational case of how AT may have a positive impact on one's life.

Keywords

Peer support, Recovery, Avatar Therapy, Schizophrenia, Auditory Verbal Hallucinations

Introduction

Mental health services have begun to focus more on the integration of individuals with mental disorders by providing flexible services and seeking to ensure a continuity of care to reduce long-term hospitalizations [1]. An active partnership between service users and mental health professionals in decision making regarding the planning, implementation and evaluation of mental health policies, services, education, training and research may lead to positive outcomes [2]. Notably, service users have a unique perspective on mental health care; involving them (i.e., by including paid activities) is not only empowering, but it encourages better social inclusion, which is a key feature for recovery [3]. For mental health services to become more patient- and recovery-

oriented, it is imperative to ensure that health providers and researchers gain experience by working with these individuals in different roles than solely seeing them as patients [1].

Peer support is an approach that promotes the overall wellness and empowerment of people with mental illnesses by establishing mutual partnerships with them throughout their different stages of recovery [4]. Peer support focuses on well-being and recovery rather than on symptomatology and disability [5]. Various types of peer support have been emerging (i.e., self-help groups, peer delivered/operated services, peer partnerships, peer employees) [6]. Stigma and stereotypes surrounding severe mental illnesses, such as schizophrenia, are a hindrance to recovery [7]. Hence, peer support is founded on the belief that those who have went through adversity can offer useful mentorship to those whom are in similar circumstances. While the use of this alternative therapeutic approach in schizophrenia is in its early stages, the benefits of peer support are numerous [8]. These programs may allow fellow patients suffering from a severe psychiatric disorder to share their individual experiences to enable connectedness and raise hope to others [5]. Moreover, through active collaboration with professionals, they may increase their knowledge on the management of their own health [5, 9].

Investments in patient-oriented research has become highly prioritized in industrialized countries [5]. The usefulness of including patients as peer support workers and considering their preferences in health research is increasingly demonstrated [10, 11]. In research, peer engagement occurs when patients meaningfully and actively collaborate to set priorities and to conduct research, as well as to distribute resulting knowledge [12]. Researchers, health care professionals, policy-makers and patients work together to ensure improvements in practice and treatment. In all, researchers may appreciate the value of patient participation and the latter may recognize the worth of research [12]. Nevertheless, peer-contributed research projects remain relatively rare, especially in the study of psychosis.

To our knowledge, no previous research project has included a former patient with a diagnosis of schizophrenia as a peer research assistant to contribute in the elaboration and refinement of a novel patient-oriented psychosocial therapy for voices using virtual reality. Leff et al. (2013) [13] initially developed a psychosocial therapy, that is Avatar Therapy (AT), which enables voice-hearers to enter in a direct dialogue with a created avatar of their persecutory voice to allow them to gain control over their voices. The results of their pilot trial comparing their computerized system to

treatment-as-usual [13] as well as their larger randomised controlled trial (RCT) comparing AT to supportive counselling [14] showed greater effects of AT on auditory verbal hallucinations. Our research team independently adapted AT using immersive virtual reality and compared, in a pilot RCT, AT to treatment-as-usual in treatment resistant patients [15]. We found significant improvements in the reduction of the severity of auditory verbal hallucination as well as diminished malevolent beliefs, depression and quality of life lasting at the three-month follow-up. Despite its promises, AT is challenging for the therapist, who must understand the patients' hallucinatory experience to adequately play it out as well as for the patients since AT elicits strong emotions. Therefore, we chose to include a peer research assistant diagnosed with schizophrenia into our pilot trial. This individual was both the first to follow the therapy for his input and the peer support worker for the participating patients.

Here, we will report our collaboration with a mental health service user, Mr. X, as our peer research assistant, while on his path towards recovery. He will highlight first-hand his experience being the first patient to have partaken in our AT. His participation in AT has had the most encouraging impact on his life compared to any other prior treatments.

Case illustration: Mr. X

Mr. X, a remarried man and father of two in his early fifties, has been a victim of his persistent voices for the last 30 years. Mr. X has had a burdensome life path beginning in his childhood. He was born into a family with military backgrounds and was marked by adversity throughout his youth (i.e., parental divorce, numerous relocations, verbal and physical abuse). Mr. X's father, an oppressive military man, abused him and his siblings both emotionally and physically. Mr. X would be humiliated by him as well as isolated and deprived of any social relationships. At the age of 14, his father kicked him out of his house due to his lack of obedience while he tried to defend himself. He went on to stay with his mother. After completing 12 years of education, he joined the army for six years and learned how to defend himself. Due to peer rejection, he also began to consume a variety of substances (e.g., alcohol, stimulants, opioids and hallucinogens).

Mr. X began to infrequently hear voices around 18 years of age. However, at that time, no diagnosis nor medication were put forward. In the army, the voices started to amplify. At the age of 20, Mr. X went through an emotional romantic breakup; he was severely depressed and attempted suicide by drug overdose. Shortly after, he experienced a severe psychotic episode, which led to a Three-

month hospitalization in the military hospital and the likelihood of a diagnosis of schizophrenia. He was then released from his military services and he was not followed by any treating psychiatrist. Nonetheless, Mr. X managed to maintain a relatively stable life for the following 15 years. He was employed, met his first wife and became a father.

Yet, he was worsening; voices were harassing him every day for hours. Being very religious, they took the shape of benevolent and malevolent voices within a religious framework. For a long time, Mr. X believed everyone had these two voices within them. God would give him advice on how to behave like a good person. Setting unrealistic expectations to meet, he was requested to give up on material life and spread the good word. On the contrary, the Devil would denigrate him, make him believe that he was a bad person and that people were evil as well as demand that he only act in his own interest. Most of time, he would resist; the times he yielded made him feel guilty. Unsettled, he began to hide weapons in every room of his house.

In his early thirties, his life was in turmoil. He lost his job, he got divorced and his children left him. Homeless for approximately a year, Mr. X took shelter, with very little provisions, in a small cabin in the woods owned by a family member. These stressors contributed to his major second psychotic episode. He began to threaten others and hid illegal weapons in the earth to protect himself in the event of Armageddon. He acknowledged that he needed help and met with the police to surrender himself. He remembers vividly the following days. Since there was no room in the psychiatric ward, he was handcuffed and guarded for 72h. At that point during his first psychiatric evaluation, he desired to be left alone and answered each question negatively. He was declared non-criminally responsible for his acts (cannabis farming, illegal weapon possession and death threats) due to his severe psychosis. He spent a little over one year in a forensic psychiatric facility and was then transferred to a psychiatric institute.

Following his hospitalizations and treatments, a process of recovery was initiated in his early thirties. Mr. X moved in a supervised apartment for nine years and then lived alone. He remarried and was increasingly involved in volunteering activities and voice hearer groups. He was a peer supporter involved in mental health and would talk openly to others. All seemed to lead him to recovery. Yet, he was still distressed by his pervasive voices. Notably, Mr. X did not believe his voices to be a sign of illness, but rather a gift as he was able to hear the voice of God, which was comforting in comparison to the voice of The Devil. With a high dose of antipsychotics (Risperdal

and Quetiapine) and an anticholinergic for his extrapyramidal symptoms (Kemadrin), his voices were gone for two years. However, he felt numbed emotionally and his quality of life was unacceptable (i.e., lack of energy, weight gain, memory problems). He chose to lower his medication even though his voices would prevail. He would pray to cope with his distress and to get rid of The Devil's voice (being the "most dominant" voice). He still felt helpless because he perceived himself as having no control.

Course of the research project

As he was slowly recovering on a personal level, his chronic voices were an obstacle to his recovery. Despite his adherence to antipsychotic medication (Risperdal and Quetiapine) along with traditional psychotherapies as well as his abstinence from psycho-active substances, his voices remained.

Mr. X was introduced into our research project as a peer research assistant. This was part of a Strategy for Patient-Oriented Research (SPOR) [12], a coalition of patients and caregivers, researchers, health practitioners, policy makers and other concerned stakeholders' groups, which is dedicated to the integration of research into care. From an ethical point of view, it was important to ensure that the active participation of Mr. X would not be harmful to him but would rather improve his sense of accomplishment. In addition to his professional expertise, Mr. X received support from the hospital's participatory research action program (PIRAP) (a consumer- and career-run non-profit agency and a social support program).

The following is a description of Mr. X's experience from his point of view with AT.

Avatar Therapy

As a peer research assistant on a pilot project for AT, I was very happy to have the opportunity to be the first patient to follow this new intervention to help relieve me of my voices. AT comprised of seven sessions: one avatar creation session and six therapy sessions.

Avatar selection phase I was invited to choose the most distressing voice for the creation of the avatar. With the support of a psychiatrist (AD), I created an avatar best resembling The Devil, which was designed to closely have both the face and the voice of The Devil. The voice was simulated in real-time with a voice transformer while the face was rendered by a game engine. I was placed in a virtual environment, which consisted of a dark room with the face of the avatar

facing me. After, the therapist was able to animate The Devil with a variety of emotional expressions such as fear and surprise.

Immersive therapy sessions Prior to the first therapy session, I was asked to write down sentences used by my voice, which were quite harsh and unpleasant. This was important for me to truly feel as if I were having a discussion with The Devil as I envisioned it. The first three sessions were designed to faithfully reproduce my experience. Therefore, the psychiatrist would say through the avatar's voice precisely what the I had written down or explained beforehand. The Devil had a threatening attitude and kept repeating abusive utterances (e.g., "you're a bad father"). In the first session, I was flabbergasted; I felt as if he were in the virtual environment for 30 minutes, while, in reality, it was only four minutes. I tried praying as usual, though the avatar of The Devil would not disappear. As explained by the psychiatrist, these initial sessions are the most anxiogenic and were meant to improve emotional regulation and to help develop novel coping skills.

For me, a turning point started at the fourth session when The Devil became progressively less abusive, so a constructive dialogue could take place. Similarities between The Devil's deprecatory comments and my own negative views of myself were brought to my attention. The therapist allowed me to reflect upon difficult questions on myself. In these sessions, both the avatar and the therapist began to discuss on the origin of my low self-esteem and my feelings of guilt (i.e., towards me being a bad father). A list of qualities provided by my close friends were included into the dialogue. These qualities served as support to prove my worth to The Devil and to myself. For the first time, I was able to confront The Devil and say "no". I realized that my friends did not see me as bad as The Devil described me to be. I then began to see through The Devil's manipulations and lies as I valued my friends' thoughts more. I was relieved to see that I was no longer the one portrayed by The Devil. This allowed me to let go of the guilt accumulated over the years and I became less demanding towards myself. As I had learned beforehand, we all have faults and make errors, but what is more important was that I did the best I could with what I had.

AT helped me explore more confident ways to relate with The Devil. As I was no longer overwhelmed by my paralyzing fear, I was able to stand up to my menacing voices. Instead of avoiding contact and suffering from The Devil's intrusions, I learned how to confront him. As this occurred, I began to perceive The Devil as less powerful during the final sessions. By the end of

the therapy, I rarely heard any voices, and when I would hear them, they would only last for a few minutes.

Role as a peer research assistant

As the first patient to have experienced the therapy, I was able to provide my feedback from a user's perspective. I participated in recurrent research team meetings, where I shared my thoughts and reflected on my participation in the research project. As discussed, this was meant to help enhance the quality and experience for the following patients. For instance, on a more technical standpoint, I found it strange that the avatar in the virtual environment was initially lower than me instead of looking upon me. This seemed illogical since The Devil was superior to me being as I was a submitted victim. The research team took note of my input to better understand my experience and anticipate as well as prevent possible unnecessary/unpleasant situations. Concerning my accompanying role, I was present, with a research nurse, for patients throughout their sessions if they desired so. This was necessary for three patients during the first few sessions. I mainly provided psychological support and guidance. Throughout my participation, I developed the knowledge to diffuse information about the therapy to others. I would encourage the patients to go through those rough sessions as the outcome was worthwhile if it could help them as the therapy helped me. I continued my work with the research team; I gave dozens of interviews to the media and I helped with patient recruitment.

Recovery after Avatar Therapy

Since the three years I finished AT, all I have gained has been maintained. At first, I was a victim of my voices. After of hearing The Devil's voice for 30 years denigrating me every day, my self-esteem was very low, and I was filled with guilt. I tried to valorize myself, but it was not an easy task. The only way I knew how to make the voices moderately leave was by praying. AT triggered within me a process of self-forgiveness. I really adored the fourth session where it all switched for me. I was able to gain power over my voices and accept myself as I am. Since I had more faith in my friends, I became aware that the voices were telling lies and I was able to find the strength to stand up for myself.

Unlike the strategies learned to cope with voices in voice hearing groups, which consist more of distraction methods like listening to music, and unlike other therapies with professionals that target symptoms, AT went to the root of the problem of my voices. This therapy went into my intimacy and

recreated what I was imagining, while staying truthful to my beliefs. Although I was aware of the therapist behind the avatar, I felt in the virtual environment as my experience became more tangible. This experience was so realistic that I embarked fully. In comparison to other interventions, I could see, hear and live through my experience. It was as if I was truly talking to The Devil. Throughout AT, I learned how to take control, confront and assert himself.

Importantly, without changing my medication throughout the therapy, my voices diminished by 80-90%. Instead of hearing my voices 10 to 15 times per day, they are only present one to three times per day. When I am very busy, I don't hear them at all. I have even been able to reduce my medication on four occasions, without affecting the frequency of my voices and I am now followed by my general practitioner. Also, I completed a peer-helper university program, which enables me to take part in a committee and make decisions on mental health services. By giving back to others, it is my turn to have an active role in the lives of those whom are going through similar difficulties. Eventually, I was employed within the hospital's participatory research action program and I became president of the users' committee. I was also proud to join the administration council of the very same forensic institute where I was admitted years back. Without the therapy, I do not believe I would have reached the state I am in currently.

Discussion

In the case reported here, Mr. X was on his way towards his recovery from his voices. He began to regain control of his life (i.e., living alone, remarried and volunteering activities for other patients). His peer support relationships may have been his first steps towards his journey towards wellness.

Despite all his potential, his persistent voices, mainly the voice of The Devil, prevented him from moving forward and becoming an active citizen. It was apparent that Mr. X had been suffering from the persistency of his voices for over 30 years. The side effects of his medication were intolerable, and he was glad to have the opportunity to follow our new immersive intervention as our peer research assistant. At first, his participation was solely to gain from his personal expertise and invite his critique of AT to provide suggestions as to how AT might be improved. However, what he gained from it was so much more; his life shifted in previously unforeseen ways.

After AT, Mr. X's symptoms diminished significantly in a way that was not observed with any other intervention and these improvements remained afterwards. While recovery goes beyond the

reduction of symptoms and considers an individual's wellness from a holistic point of view, this reduction enabled him to further recover. Relieved from the disabling distress caused by his voices, he was able to regain a new fulfilling and empowering life. Before AT, with the voice of The Devil in the background, he would not be able to follow a university level peer helper program and be employed since he was too invaded. He truly believes in AT and desires nothing else than for other patients to achieve a positive point in their life as he has. Mr. X remains a true representative of AT by noting: "Initially, it seemed only like a computer game; I never would have imagined that I would have obtained these results with such a short intervention. Personally, this is one of the best therapies for voices."

It is unclear if insight may have an impact on AT's effectiveness. When Mr. X was re-questioned on his illness, he said that he acknowledged that professionals believe he has a diagnosis of schizophrenia. He, on the other hand, believes that he hears his voices because he is very a religious man; he does not consider these voices to be a sign of an illness. Notably, even with this limited insight, AT showed promising results in this case. It may thus be hypothesized that having such awareness into the illness is not a contributing factor for the therapy. Future studies are needed to examine if insight plays a role on AT's efficacy.

To conclude, this case suggests that AT may be a promising intervention for voice hearers. Mr. X is an inspirational case of how AT may have an impact on one's life. He highlights the possibility of recovery and inspires hope to others in similar cases.

Ethics Statement

The project was approved by the local ethics committee. Mr. X signed a detailed consent form. We obtained informed written consent from the patient authorizing publication of his clinical case. Additionally, as an author on this manuscript, he has seen and approved the final version.

Authors' Contributions

LD and OPS collected data on the participant. LD and OPS wrote the paper. All authors provided critical comments. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflict of Interest Statement

AD and SP are holders of a grant from Otsuka Pharmaceuticals.

Acknowledgement

AD is holder of a Junior 1 salary award from the Fonds de Recherche du Québec en Santé; SP is holder of the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research, and a supported member of the Fondation de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal.

Funding

This project was supported by the Pinel Foundation and the Levesque Foundation.

References

1. Storm, M. and A. Edwards, Models of user involvement in the mental health context: intentions and implementation challenges. *Psychiatric Quarterly*, 2013. 84(3): p. 313-327.
2. Millar, S.L., M. Chambers, and M. Giles, Service user involvement in mental health care: an evolutionary concept analysis. *Health Expectations*, 2016. 19(2): p. 209-221.
3. Tait, L. and H. Lester, Encouraging user involvement in mental health services. *Advances in psychiatric treatment*, 2005. 11(3): p. 168-175.
4. Ahmed, A.O., et al., Peers and peer-led interventions for people with schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 2012. 35(3): p. 699-715.
5. Sunderland, K. and W. Mishkin, Peer Leadership Group, Mental Health Commission of Canada. 2013, Mental Health Commission of Canada: Calgary, AB.
6. Solomon, P., Peer support/peer provided services underlying processes, benefits, and critical ingredients. *Psychiatric rehabilitation journal*, 2004. 27(4): p. 392.
7. Davidson, L., et al., Peer support among adults with serious mental illness: a report from the field. *Schizophrenia bulletin*, 2006. 32(3): p. 443-450.

8. Sells, D., et al., The treatment relationship in peer-based and regular case management for clients with severe mental illness. *Psychiatric services*, 2006. 57(8): p. 1179-1184.
9. Arnstein, P., et al., From chronic pain patient to peer: Benefits and risks of volunteering. *Pain Management Nursing*, 2002. 3(3): p. 94-103.
10. Oliver, S., D.G. Armes, and G. Gyte, Public involvement in setting a national research agenda. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*, 2009. 2(3): p. 179-190.
11. Thornton, H., Patient and public involvement in clinical trials. *BMJ: British Medical Journal*, 2008. 336(7650): p. 903.
12. Canadian Institutes of Health research. Strategy for Patient-Oriented Research 2017; Available from: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/41204.html>.
13. Leff, J., et al., Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry*, 2013. 202: p. 428-433.
14. Craig, T.K., et al., AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 2018. 5(1): p. 31-40.
15. du Sert, O.P., et al., Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia Research*, 2018.

Article 6. Avatar Therapy for persistent auditory verbal hallucinations in an ultra-resistant schizophrenia patient: A case report

Laura Dellazizzo

Stéphane Potvin

Kingsada Phraxayavong

Pierre Lalonde

Alexandre Dumais

Publié dans *Frontiers in Psychiatry* (2018).

Abstract

Effective treatment strategies for schizophrenia remain very challenging and many treatment-resistant patients will suffer from persistent auditory verbal hallucinations (AVH). While clozapine is the gold-standard medication for this complex population, many will not respond to this molecule. For these ultra-resistant patients, limited options are available. Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) is the most widely used psychological intervention, though it offers modest effects. With the interpersonal dimension of AVH being recognised, Avatar Therapy (AT), a novel experiential treatment enabling patients to create an avatar of their persecutor and allowing them to gain control over their symptoms, was developed and tested. Results have shown significant improvements in AVH symptomatology. This paper details a case report showcasing the beneficial results of AT for even the most severe and symptomatic cases of schizophrenia. Mr. Smith has been afflicted with the persistency of all his voices for almost 20 years. To our knowledge, this patient tried almost all possible treatments with little efficacy. This case highlights the difficulty of finding an adequate treatment for ultra-resistant patients. Mr. Smith first followed CBT before initiating AT. With AT, he significantly improved in a way that was not observed with any other intervention and these improvements remained afterwards. The severity of his positive and disorganized symptoms as well as his depressive symptoms diminished, and his most distressing persecutory voice disappeared. He was able to regain a life. The effects of AT went well beyond the patient, the morale of the entire family improved. This ultra-resistant case suggest that AT may be a promising intervention for refractory AVH in schizophrenia.

Keywords

Treatment-resistant schizophrenia, Auditory verbal hallucinations, Psychological treatment, Cognitive-Behavioral Therapy, Avatar Therapy, Virtual reality, Case report

Introduction

Schizophrenia, a chronic and severe psychiatric disorder, poses significant challenges. Notwithstanding evidence demonstrating the efficacy of antipsychotic drugs for its treatment (1), there is a high variability in treatment response. Up to 30% may be treatment-resistant (TRS) and suffer from persistent psychotic symptoms, notably auditory verbal hallucinations (AVH) (2-4). AVH are hallmark symptoms of schizophrenia (5) as their prevalence may reach close to 60% (6).

These symptoms have been associated with adverse outcomes (i.e., substance use disorders, suicidal ideations, lower quality of life/functioning, higher rates of hospitalization) (7).

Clozapine is the gold-standard evidence-based treatment of TRS due to its superiority over other antipsychotic drugs (8). Still, approximately 40 to 60% patients, termed “ultra-resistant patients”, do not have an adequate response. After clozapine, limited pharmacological options are available for those with residual symptoms (9). Switching antipsychotic medication, dose augmentation and several add-on strategies have been employed (10). Unfortunately, none of these strategies have proven to improve outcomes in ultra-resistant patients and guidelines recommend antipsychotic monotherapy (10-13).

Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) remains the most commonly used psychological intervention. According to the cognitive model of AVH, the basis of CBT for psychosis (CBTp) (14), it is not the voice nor its contents that causes anxiety, but rather the way the patient evaluates it. The aim of most CBTp is to reduce distress and increase tolerance to the voice by primarily modifying voice appraisal (15). CBT has shown low to moderate effect sizes. The nature of voice-hearing is heterogeneous and the likelihood of differing subtypes may contribute to this limited efficacy (16). Though, few CBTp trials have targeted AVH in schizophrenia patients responding to well-defined treatment resistance criteria (17). There is therefore a need to improve psychological therapies for TRS.

The interpersonal dimension of AVH is increasingly acknowledged (18). Encouraging patients to enter in a dialogue with their voices may help them develop more constructive relationships and reduce distress (19). However, establishing communication with an invisible entity is difficult for both patient and therapist. To overcome this, Leff et al. (2013) (20) tested in their pilot trial a computerized system enabling patients to create an avatar of their persecutor and allow them to gain control over their symptoms. Their results have been extended in a larger randomised controlled trial (RCT) comparing Avatar Therapy (AT) to supportive counselling (21). Results showed greater effects of the AT on AVH. Our research team independently adapted AT using immersive virtual reality (VR) and compared, in a pilot RCT, AT to treatment-as-usual in TRS, with half consisting of ultra-resistant patients (22). We found significant improvements in AVH severity as well as beliefs of malevolence, depressive symptoms and quality of life lasting at the three-month follow-up. While promising, further head-to-head RCT involving larger samples

comparing AT to other proven psychological interventions are warranted. In our next trial, patients were allocated to CBTp or AT. Those who followed CBTp and whose persistent symptoms did not improve could continue with AT if desired.

Here, we report the case story of an ultra-resistant schizophrenia patient, Mr. Smith, who failed to respond to several antipsychotic treatments, repetitive trans-cranial magnetic stimulation (rTMS) and electroconvulsive therapy (ECT) before participating in our trial. Also, the patient completed our CBTp before being offered AT. The latter has shown the most positive effects.

Case illustration

History of the patient

Mr. Smith, a single and unemployed Caucasian male in his early thirties living with his parents, has lived with tenacious AVH for almost 20 years and has attempted a variety of treatments to alleviate his symptoms with poor outcomes.

Mr. Smith has had a burdensome life path. At 14 years old, he started to experiment various substances, including cannabis, alcohol and psilocybin. This became a problematic pattern precipitating to psychotic states, which led him to many psychiatric hospitalizations. Though, he continued to consume more substances (i.e., cocaine), altering his global functioning; he dropped out of high school after 10 years due to persecutory ideas. He was firstly diagnosed with substance-induced psychosis, which turned into a schizoaffective disorder. At 17 years old, he was followed by a specialized clinic for the treatment of young adults with psychosis. An antipsychotic treatment (trials of olanzapine then risperidone) was started with slight improvement in symptomatology. His illness continued to develop into adulthood; he was then diagnosed with paranoid schizophrenia.

His delusional and hallucinatory symptoms had a considerable effect on his life and prevented him to do the simplest of activities (i.e., reading the newspaper). Approximately 15 voices were heard every day, and nearly all-day long. They originated from an array of contexts: the army, supreme court judges, serial killers, Jesus, and known actors. The voices were all linked to one another and intertwined in different “scenes” in his head (i.e., “scenes” of war). Moreover, he thought he had

supernatural powers. Most of his voices were pejorative; they would insult him, torment him, give him orders to kill himself.

His voices brought forward auto and hetero-aggressive behaviors. He attempted suicide eight times by medication intoxication as well as arm and neck lacerations. Some attempts were serious and necessitated medical intensive care unit stays. Moreover, Mr. Smith was aggressive towards his family and the treating staff: he beat a staff member during a hospitalization, he fought with his brother and shook his mother.

Mr. Smith's evolution was marked by eight hospitalizations in the context of disorganization and suicidal behavior, with one hospitalization at the age of 22 lasting almost four years where he benefited from an intensive program in occupational therapy for those with severe psychotic disorders. It consisted of medication adjustments, psychoeducation and rehabilitation services. All antipsychotics present in the market have been tried (Table 1) with little success except for clozapine. Most were ceased due to their lack of efficacy or due to the occurrence of adverse effects (e.g., morbid obesity, hypertension and dyslipidemia). Clozapine was introduced after the combination of risperidone-olanzapine that led to little improvements. With clozapine and lithium, his psychotic symptoms were slightly controlled (i.e., his thoughts were less disorganized, his concentration improved). Unfortunately, he developed a severe and intolerable obsessive-compulsive disorder that was unable to be controlled. After 2 years of treatment with clozapine, he developed leukopenia, which led to its discontinuation. Additionally, Mr. Smith tried a variety of non-pharmacological therapies (Table 2). In total, he had 39 ECT treatments providing him little effect. Mr. Smith followed 27 rTMS treatments, though the effect was also minimal. After trying these interventions, as of 2014, his treatment included an antipsychotic not yet marketed in Canada, amisulpride, with risperidone, which lightly to moderately controlled his positive symptoms. With Mr. Smith's more stabilized psychotic symptoms, while remaining problematic, his treating psychiatrist (PL) believed that he would be more receptive to a novel psychological approach.

Course of the therapies

Mr. Smith was thus referred to our VR clinic. Upon our initial interview, the patient was severely symptomatic and expressed a multitude of delusions. Clinical assessments administered by a research nurse at baseline, after the therapies (CBTp and AT) and at three months following AT, consisted of AVH severity, illness symptomatology as well as depressive symptoms, measured

with the Psychotic Symptoms Rating Scale (PSYRATS) (23, 24), the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (25) and the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (26).

Cognitive-Behavioral Therapy for psychosis

Mr. Smith was offered nine weekly CBTp sessions of one hour, which was administered in an individual format by an experienced psychotherapist. While he was receptive and attentive, it was recommended to adjust the therapy with shorter sessions.

The sessions involved of a succession of learning modules and task assignments. The first contact consisted in a history of his voices for goal setting. Session 2 and 3 focused on assessing and learning about hallucinations. Mr. Smith completed assignments to reflect on his positive symptoms and the associated triggers. The following sessions focused on metacognition to learn about problem-solving strategies and mechanisms of attribution. Sessions 5 and 6 aided to interpret situations in a better manner and included an assignment to detect the beliefs that were the cause of his ill-being. In sessions 7 and 8, he practiced mindfulness exercises. Session 9 led to the end of the intervention aiming at the prevention of relapse.

During CBTp, there were no improvement in positive psychotic symptoms, and slight reductions of 29% and 7% on the negative and general symptomatology subscales of the PANSS respectively (Table 3).

Avatar Therapy

Due to this lack of efficacy, Mr. Smith chose to undergo seven weekly sessions of AT (one avatar creation session and six 45-minute therapeutic sessions).

Avatar selection phase Mr. Smith was requested to select the most distressing voice for the creation of the avatar, that is The Judge. With the support of an experienced psychiatrist (AD), Mr. Smith created an avatar best resembling The Judge, which was designed to closely have both the face and the voice of his “persecutor”. The avatar's face was created using Morph3D character system and the BehaVR software and was rendered with Unity game engine. The avatar's voice was simulated by modifying in real-time the psychiatrist's voice with the voice transformer Roland AIRA VT-3. Prosody lips synchronization to increase the feeling of presence was performed via the SALSA with RandomEyes Unity asset. Mr. Smith was immersed in VR through the Samsung GearVR

head-mounted display. The virtual environment consisted of an avatar standing in the dark, seen from a first-person perspective.

Therapy sessions The therapy was provided by a psychiatrist (AD). Prior to the first session, Mr. Smith was asked to write down sentences used by his “persecutor”. Unexpectedly, Mr. Smith provided the psychiatrist with an agenda including these sentences (mostly incomprehensible) with other disorganized details about his “scenes”.

While it was a challenge, the psychiatrist induced a dialogue between Mr. Smith and his avatar. In sessions 1 to 3, Mr. Smith was confronted to the reproduced hallucinatory experience. The psychiatrist would say precisely what the patient wrote or explained, revolving around him being kidnapped, brought to Court, having stopped an atomic bomb and having powers. While the first few minutes of the session created anxiety (7 on a score of 10), he wanted to continue as he was really motivated to remove the main voices (“characters”) of his “scenes” as they were unbearable. Mr. Smith was encouraged to enter in a dialogue with the avatar to improve emotional regulation and assertiveness. One of Mr. Smith’s goal was to tell The Judge to stop persecuting him and to leave him alone. He was prompted by the psychiatrist to discuss this with his avatar. Self-esteem was the therapeutic target beginning at session 4, which was reinforced by enabling the patients to express himself and to be aware of his qualities. The psychiatrist introduced into the avatar’s dialogue a list of qualities provided by his mother (e.g., he is a soft, friendly and a positive person), father (e.g., he is respectful and appreciated by others) and brother (e.g., he is very resilient). Mr. Smith found it pleasing to obtain such nice thoughts. The avatar progressively became under the Mr. Smith’s control. To do so, the psychiatrist gradually modified the avatar’s speech and tone from being abusive to being more helpful to resonate with the Mr. Smith’s improved ability to regulate his emotions. The Judge would now start to tell or question him on his qualities and good things in his life enabling him to become aware of them. For instance, The Judge explained to Mr. Smith that his family loved him. Mr. Smith said that he was resilient and learned to control his anger towards his voices. Even though The Judge tried to re-irritate him by calling him a thief, he remained firm that he was a decent person. He even told the voice to go away with all the other voices to regain control over his life. In the consolidation sessions, Mr. Smith was encouraged to apply what he had previously learned. Also, as The Judge’s voice and the “scenes” decreased, he had the opportunity to highlight these improvements.

At the beginning and the end of each AT session, the psychiatrist discussed with Mr. Smith to measure his general evolution. Early sessions were difficult both for Mr. Smith and AD who had to disentangle the hallucinatory experience. While the prognosis was initially poor, changes were observed early on. Throughout the sessions, Mr. Smith began to accept that the voices and related “scenes” were false and part of his illness. By session 2, the voices were more positive and stable. At session 4, Mr. Smith noticed that the voices spoke less and at times no utterances were heard. By session 5, his family had seen changes: he was calmer, talked less alone and was less invaded by his “scenes”. By the last session, The Judge’s voice had ceased. There was a clear diminishment of the invading psychotic symptoms. Throughout AT, Mr. Smith had a relatively high sense of presence (75%) with the avatar as measured with a small post-therapy questionnaire. While The Judge’s voice was gone, unfortunately the PSYRATS was unable to capture this clinical amelioration as Mr. Smith still had several voices. Objective improvements were observed following AT (Table 3). There were reductions of 24% on the total PANSS, 27%, 29% and 20% on the positive, negative and general symptomatology subscales of the PANSS respectively as well as 75% on depressive symptoms. These improvements remained stable at our 3-month follow-up.

Impressions of the patient, family and treating psychiatrist

During interviews conducted with Mr. Smith, his family and his treating psychiatrist (PL) four months succeeding the end of AT, they were all grateful with the outcome. Mr. Smith enjoyed AT as it led to the departure of his most distressing voice and he was able to learn new coping mechanisms. For his psychiatrist, Mr. Smith was amid his most severe cases. PL has vast experience for this complex population having treated over thousands of patients throughout his career. After AT, he noticed great changes in Mr. Smith. The frequency of his voices and delusions as well as his alcohol and cigarette intake reduced. He mostly noticed a beneficial change in the morale of the entire family. For the parents, their son was now more present both psychologically and physically. His mother reported noticing a substantial improvement in many areas of his life (i.e., quality of conversations, read the newspaper and watch television). These changes were even noted by friends of the family.

Discussion

In this reported case, a wide range of interventions to alleviate AVH had been offered to Mr. Smith. To our knowledge, he tried almost every possible treatment. It was apparent that he had been suffering from the persistency of all his voices for almost 20 years. He was hospitalized eight times and attempted treatments with little efficacy. Remarkably, several antipsychotic trials and nearly 70 rTMS and ECT sessions were put forward. Nothing ceased his distress to the extent that he attempted suicide on eight occasions and was aggressive towards others. This violence according to him was due to his unceasing voices. This case highlights the difficulty of finding an adequate treatment for ultra-resistant patients who remain symptomatic. While his treatment options were shortening, his treating psychiatrist (PL) jumped to the occasion to let him try AT, a new immersive and dialogical intervention.

Although he followed CBTp first, no symptomatic changes occurred. One potential explanation for the relative lack of efficacy may be that patients are not in direct relation with their voices. Typically, patients must imagine their persecutor and report the content of the voices to their therapist. CBTp is not built to elicit strong emotions and teach patients how to manage them as AT allows.

During AT, Mr. Smith improved in a way that was not observed with any other intervention and these improvements remained afterwards. Mr. Smith had a satisfactory feeling of presence during AT. This is an important prerequisite for VR therapies (27), which enabled him to experiment more meaningful emotions to better regulate them through the relationship with his persecutor. With AT, Mr. Smith learned to control his anger and his symptom-related hostility reduced. Likewise, the therapy had an impact on the severity of his positive and disorganized symptoms as well as his depressive symptoms. Furthermore, The Judge's voice disappeared, which helped him regain his life. The effects of AT went beyond the patient. The entire family benefited from AT as Mr. Smith was more physically and psychologically present and able to take part in familial activities. The interaction that Mr. Smith had with his avatar, The Judge, during AT gave him necessary skills and coping strategies that he was able to transfer more adequately into his daily life. Mr. Smith and his family attribute a lot of the improvements in his life to AT.

Although the results are beneficial, the primary measure of hallucinations was unable to showcase the benefits that were reported by the patient and his entourage. While the PSYRATS is widely

used, this scale suffers from limitations for single clinical cases (23, 28). For instance, a scale that evaluate each voice separately would have been better for the study of multiple voice hearers. Furthermore, to study the effects of the therapies, more baseline measures could have been measured to better delineate the psychiatric symptoms. However, prior to AT, we previously found that the symptoms of our patients were stable with multiple evaluations, which was probably the case for this patient (22). Finally, a longer follow-up period would have been interesting to ensure that these findings are maintained in time.

Conclusion

This ultra-resistant case suggest that AT may be a useful intervention for refractory AVH in schizophrenia, even in clinical cases where most therapeutic alternatives have been tried. Such improvements follow the general tendency seen in many other TRS patients after AT. The supposed benefits of AT seem above those of other psychotherapeutic treatment alternatives, which provide at best moderate benefits (29).

Ethics Statement

The trial was approved by the ethics committee of the Institut Philippe-Pinel de Montréal. After discussion with a research nurse, Mr. Smith signed a detailed consent form. We obtained informed written consent from the patient authorizing publication of this clinical case.

Authors' Contributions

LD and KP collected data on the patient. LD, SP and AD wrote the paper. All authors provided critical comments. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflict of Interest Statement

AD and SP are holders of a grant from Otsuka Pharmaceuticals.

Acknowledgement

AD is holder of a Junior 1 salary award from the Fonds de Recherche du Québec en Santé; SP is holder of the Eli Lilly Canada Chair on schizophrenia research, and a supported member of the Fondation de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal.

Funding

This project was supported by the Pinel Foundation, Services et recherches psychiatriques AD and the Levesque Foundation.

References

1. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
2. Meltzer HY. Treatment-Resistant Schizophrenia - The Role of Clozapine. *Current Medical Research and Opinion*. 1997;14(1):1-20.
3. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Clozapine eligibility: the effect of stringent criteria on ethnic, gender and age subgroups of schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996;20(8):1341-52.
4. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull*. 1996;22(1):15-25.
5. David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(Suppl. 395):95-104.
6. Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. 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*. 1986;16(4):909-28.
7. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2014;29(2):63-76.
8. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158:518-26.
9. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2005;50(13):7S.

10. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evidence-based mental health*. 2014;17(2):33-7.
11. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2012;22(3):165-82.
12. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):1003-11.
13. Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ, Engelsbel F, de Haan L. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(6):185-94.
14. Chadwick P, Birchwood M. The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1994;164:190-201.
15. Wykes T, Parr AM, Landau S. Group treatment of auditory hallucinations. Exploratory study of effectiveness. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(2):180-5.
16. Smailes D, Alderson-Day B, Fernyhough C, McCarthy-Jones S, Dodgson G. Tailoring Cognitive Behavioral Therapy to Subtypes of Voice-Hearing. *Front Psychol*. 2015;6:1933.
17. Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2005;77(1):1-9.
18. Hayward M, Berry K, Ashton A. 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*. 2011;31(8):1313-23.
19. Romme MAJ, Escher S, Dillon J, Corstens D, Morris M. *Living with Voices: 50 Stories of Recovery*: PCCS Books; 2009.
20. Leff J, Williams G, Huckvale MA, Arbuthnot M, Leff AP. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry*. 2013;202:428-33.

21. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T, Leff JP, Huckvale M, Howarth E, et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):31-40.
22. du Sert OP, Potvin S, Lipp O, Dellazizzo L, Laurelli M, Breton R, et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia Research*. 2018.
23. Haddock G, McCarron J, Tarriner N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine*. 1999;29(4):879-89.
24. Woodward TS, Jung K, Hwang H, Yin J, Taylor L, Menon M, et al. Symptom dimensions of the psychotic symptom rating scales in psychosis: a multisite study. *Schizophr Bull*. 2014;40 Suppl 4:S265-74.
25. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
26. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II, Beck Depression Inventory : Manual. San Antonio T, editor. Boston, Harcourt Brace: Psychological Corp.; 1996.
27. Diemer J, Alpers GW, Peperkorn HM, Shibani Y, Mühlberger A. The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Front Psychol*. 2015;6(26).
28. Ratcliff K, Farhall J, Shawyer F. Auditory hallucinations: a review of assessment tools. *Clin Psychol Psychother*. 2011;18(6):524-34.
29. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(5):523-38.

Figures and Tables

Table 1. Pharmacological trials

Medication	Maximum daily dose	Trial duration	Reason/comments
Antipsychotics			
HALOPERIDOL	5 mg	(1) 5 months in 2006 (2) 2 months in 2006	(1) Replaced by Loxapine (2) In conjunction with Olanzapine
PERPHENAZINE	32 mg	(1) April 2006: short 1-week trial (unknown dosage) (2) December 2006: few weeks trial (unknown dosage) (3) August 2007: 4 months trial (32 mg/day)	(1) No details (2) In replacement of Haloperidol (3) In replacement of Risperidone
LOXAPINE	50 mg 75 mg 200 mg	(1) August to November 2006 (2) July to December 2008 (3) 10 months in 2013	(1) Replaced by Haloperidol (2) In conjunction with Trifluoperazine (45 mg/day) caused akathisia (3) Stopped because of increased appetite
FLUPENTIXOL	6 mg	January 2007; stopped in April 2007	In replacement of Perphenazine
THIORIDAZINE	250 mg	January 24 to June 28, 2007	In conjunction with Olanzapine ; replaced by Risperidone
TRIFLUOPERAZINE	50 mg	March 26, 2008 to March 19, 2009	Stopped because of Akathisia and lack of effectiveness
RISPERIDONE	3 mg 4 mg 8 mg 3 mg	(1) April 1999 to April 2004 (2) June to August 2007 (3) 20 months from 2011 to 2013 (4) Since April 2014	(1) By itself or in conjunction with Olanzapine ; replaced by Clozapine (2) In replacement of Thioridazine ; in conjunction with Olanzapine (3) Stopped because of massive weight gain (reached 300 lbs) (4) In conjunction with Amisulpride ; added because amisulpride was not efficient enough
OLANZAPINE	20 mg 15 mg 40 mg	(1) January 2001 to April 2004 (2) November 2006 to January 2007 (3) April 2007 to January 2008	(1) By itself or in conjunction with Risperidone ; replaced by Clozapine (2) Restarted after termination of Clozapine ; replaced by Thioridazine in conjunction with Flupentixol (3) In conjunction alternately with Thioridazine , Risperidone , Perphenazine ; stopped in January 2008 to start a series of ECT
CLOZAPINE	350 mg	April 2004 to November 2006	Introduced because of the little improvement under Risperidone and Olanzapine . Stopped on November 2006 because of leukopenia; emergence of a severe obsessive-compulsive disorder (OCD) under Clozapine
QUIETAPINE	600 mg	Trial in March 2009 (duration of trial unknown)	No details
AMISULPRIDE	1,200 mg	Since January 2014	In replacement of Risperidone because of lack of efficacy
ASENAPINE	Unspecified	5 months in 2012	Stopped because of lack of efficacy and irritability
ZIPRASIDONE	100 mg	11 months in 2012	Stopped because of lack of efficacy
ARIPIPRAZOLE	30 mg	Started in 2011	In conjunction with Risperidone
Antidepressants			
CITALOPRAM	80 mg	October 2004 to April 2007	Introduced after the emergence of OCD under Clozapine , stopped after the improvement of the OCD symptoms; mixed effects
FLUOXETINE	80 mg	November 2007 à Mars 2009	Reappearance of the OCD symptoms under Olanzapine , stopped because of disinhibiting effect; mixed effects
CLOMIPRAMINE	250 mg	March 2008 to March 2009	In replacement of Fluoxetine ; mixed effects
Mood stabilizers			
LITHIUM	1,800 mg 1,050 mg 2,400 mg	(1) January 2001 to March 2007 (2) February to July 2008 (3) February 2009 to unknown (possibly March 2009)	(1) Hypothesis of a schizoaffective disorder; associated with Olanzapine and then with Clozapine . Dosage reduced to 600 mg/day in January 2007. Replaced by Gabapentin (2) In conjunction with Valproate , retaken because of previous good response (3) Inflated mood and behavior, serum lithium levels remained low
VALPROATE	1,250 mg 1,000 mg	(1) April to November 2007 (2) February to May 2008	(1) In conjunction with Lithium ; improvement of clinical portrait; patient is calmer. Stopped for ECT treatment (2) Restarted because of worsen state; stopped when the patient became stable
GABAPENTIN	600 mg 1800 mg	(1) April to June 2007 (2) 4-months trial between July and November 2008	(1) In replacement of Lithium (2) In replacement of Valproate and Lithium ; disappointing results

Bold font represents medication names and total score of the scale.

Table 2. Electroconvulsive therapy (ECT) and repetitive Transcranial magnetic stimulation (rTMS) sessions

When	Session	Reason/comments
November 2007	Consultation for ECT	The patient came because of an outburst of psychotic symptoms, multiple therapeutic and pharmacological trials were done with no success
December 2007	Series of 14 ECT between December 2007 and January 2008	Calmer, less obsessive-compulsive disorder (OCD) symptoms, lessened voices
February 2008	Maintenance ECT	3x/week, then 1x/week
March 2008	Maintenance ECT	1x/week
March 2008	Maintenance ECT stopped	Large improvement, lessened voices
November 2008	Consultation: he thought about starting a second series of ECT	He punched an attendant, heard the voices constantly except when sleeping. Since the first series of ECT had a positive impact, restarting the ECT was considered
November 2008	Started ECT series, five sessions between November 24 and December 3	Started following a suicide attempt
December 2008	ECT stopped	The patient said he had memory loss and difficulty in concentrating due to the ECT. The Dr. hypothesized that the patient might have Asperger Syndrome, ECT was ended to confirm hypothesis
March 2011	Series of seven ECT	Psychotic symptoms were still very present, changes in medication did not have any success. After the treatment, he said the voices were softer, but still present
April 2011	Maintenance ECT (17 between March and April)	Little improvement, but he said that ECT made him forget his voices
May 2011	Consultation for rTMS	The patient showed interest for a rTMS trial
August 2012	Treatment of 24 rTMS	He still heard the voices, while he slept a little better and had a soothing effect on his anxiety
August 2013	Started rTMS sessions 1x/week	He slept better, had less hallucinatory symptoms, and voices seemed further away
November 2013	rTMS stopped	Dr. said it would not be necessary anymore
Mai 2014	Consultation: he wanted to restart ECT	The patient said he wanted to restart to forget about his voices. The Dr. had doubts as it was not effective in the past

Table 3. Changes in psychiatric symptoms following Cognitive-Behavioral Therapy for psychosis (CBTp) and Avatar Therapy (AT)

	Baseline	After CBT	After AT	Follow-up
PSYRATS	29	29	30	30
<i>Distress</i>	10	9	12	10
<i>Frequency</i>	9	10	10	11
<i>Attribution</i>	7	7	4	7
<i>Loudness</i>	3	3	4	2
PANSS	112	100	85	84
<i>Positive symptoms</i>	30	30	22	25
<i>Negative symptoms</i>	28	20	20	22
<i>General symptoms</i>	54	50	43	37
BDI-II	32	33	8	12

PSYRATS: *Psychotic Symptoms Rating Scale*; PANSS: *Positive And Negative Syndrome Scale*; BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*

Article 7. L'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints d'une schizophrénie réfractaire ayant suivi la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle : une analyse de contenu

Laura Dellazizzo

Stéphane Potvin

Kingsada Phraxayavong

Sabrina Giguère

Lyna-Nour Hamidi

Alexandre Dumais

Publié dans la *Revue Santé mentale Québec* (2021).

Résumé

Objectifs. La schizophrénie, en particulier la schizophrénie résistante aux traitements (SRT), est considérée comme l'un des troubles psychiatriques les plus invalidants en termes d'effets indésirables sur la qualité de vie (QV) des patients. La QV subjective est devenue une cible particulièrement cruciale qui devrait être améliorée avec le traitement, car une QV améliorée peut entraîner le rétablissement chez les patients atteints de schizophrénie. Il existe cependant peu de preuves des effets des interventions psychosociales recommandées sur les mesures non symptomatiques comme la QV. À cet égard, le traitement de la schizophrénie peut être renforcé si, en plus du traitement des symptômes, l'accent thérapeutique est mis sur d'autres sphères importantes pour les patients. Avec les progrès technologiques, la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle (TRV) permet aux entendeurs de voix d'entrer en dialogue direct avec un avatar, animé entièrement par le thérapeute, qui représente leur voix la plus persécutrice. Ceci dans le but de leur permettre d'acquérir un meilleur contrôle sur leurs voix et de travailler sur leur estime de soi. Au-delà de la symptomatologie, les résultats des projets pilotes sur cette thérapie innovante ont montré des résultats significatifs sur la QV. Méthode. Afin de peaufiner les résultats quantitatifs trouvés, cet article a exploré les thèmes émergents d'une analyse de contenu découlant du discours spontané de 10 patients ayant bien répondu à la TRV. Résultats. Quatre thèmes généraux ont émergé : 1) impact de la thérapie sur les voix ; 2) relations interpersonnelles ; 3) bien-être psychologique ; et 4) mode de vie. Cette analyse de contenu a permis d'identifier plusieurs sphères de vie qui sont davantage améliorées chez les patients ayant une SRT à l'aide de la TRV. Conclusion. La TRV met en évidence l'avenir des approches adaptées aux objectifs des patients qui intègrent plusieurs processus pertinents pour potentiellement améliorer leur QV. La TRV peut avoir des implications potentiellement immenses sur la santé et la qualité de vie des patients. Cette étude fut une première étape vers l'exploration des effets subjectifs de la TRV sur la vie des patients au-delà des symptômes.

Mots clés

schizophrénie réfractaire, qualité de vie, hallucinations auditives, avatar, réalité virtuelle

Abstract

Objectives. Schizophrenia, particularly treatment-resistant schizophrenia (TRS), is one of the most disabling psychiatric disorders in terms of adverse effects on the quality of life (QOL) of patients. Subjective QOL has become a particularly crucial target that should be improved with treatment, since improved QOL may lead to recovery in patients with schizophrenia. However, there is little evidence on the efficacy of recommended psychosocial interventions on non-symptomatic measures such as QOL. In this regard, the treatment of schizophrenia can be enhanced if, in addition to the treatment of symptoms, therapeutic emphasis is placed on other areas of importance to patients. With advancements in technology, Virtual Reality assisted Therapy (VRT) allows voice hearers to enter in a direct dialogue with an avatar, fully animated by the therapist, who represents their most persecuting voice. This is in the aim to allow them to gain better control over their voices and to work on their self-esteem. Beyond symptomatology, the results of the pilot projects on this innovative therapy have shown significant results on QOL. Method. To refine the observed quantitative results, this article will explore emerging themes from a content analysis arising from the spontaneous discourse of 10 patients who responded well to TRV. Results. Four general themes emerged: (i) impact of therapy on voices, (ii) interpersonal relationships, (iii) psychological well-being, and (iv) lifestyle. This content analysis has identified several spheres of life that are further improved in patients with TRS using TRV. Conclusion. TRV highlights the future of patient-oriented approaches that integrate several relevant processes to potentially improve QOL. TRV can have potentially immense implications for the health and quality of life of patients. This study was a first step towards exploring the subjective effects of TRV on the lives of patients beyond the symptoms.

Keywords

treatment resistant schizophrenia, quality of life, auditory hallucinations, avatar, virtual reality

Introduction

La schizophrénie, en particulier la schizophrénie résistante aux traitements (SRT), est considérée comme l'un des troubles psychiatriques les plus complexes, graves et invalidants en termes d'effets indésirables sur la qualité de vie (QV) des patients (1-6). Le tableau clinique comprend une variété

de symptômes psychopathologiques, ainsi que des trajectoires allant du rétablissement à des états sévères de chronicité (7). Les hallucinations sont parmi les symptômes qui suscitent le plus de détresse, ceci est notamment le cas pour les hallucinations plus prévalentes que sont les hallucinations auditives (HA) (8-10). La présence d'HA, c'est-à-dire « entendre des voix », en particulier celles ayant des propos négatifs et critiques, peut avoir un effet dévastateur sur le bien-être émotionnel des patients ainsi que sur leur QV en raison des niveaux élevés d'anxiété et de dépression (11-13), du risque accru de suicide (14), du fonctionnement social altéré (15), et du rétablissement retardé (16).

Alors que les antipsychotiques sont le traitement de première ligne pour traiter ces symptômes, jusqu'à 50 % des patients sont résistants aux traitements (SRT) et continueront de souffrir d'HA persistantes (17-19). Les approches psychologiques sont de plus en plus proposées en complément aux traitements pharmacologiques (20-22). La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) pour la psychose demeure la psychothérapie la plus largement recommandée par les lignes directrices de traitement (22-24). Pourtant, au mieux, seuls des effets modérés sont obtenus, et environ 50 % des patients ne répondent pas à cette approche (25). Par ailleurs, il existe peu d'études sur les effets des interventions psychosociales recommandées, telles que la TCC, sur les mesures non symptomatiques comme la QV (26-28). Ainsi, pour plusieurs patients ayant une SRT, les traitements recommandés par les lignes directrices ne sont pas suffisants pour traiter les HA suscitant une détresse importante et ainsi les mener vers une meilleure QV.

À cet égard, le traitement de la schizophrénie peut être perfectionné si, en plus du traitement des symptômes, l'accent thérapeutique est mis sur d'autres sphères importantes pour les patients (p. ex. améliorer l'estime de soi et le fonctionnement, réguler les émotions) (28). Parmi les interventions personnalisées et basées sur des processus d'intérêts pour le rétablissement, il y a une nouvelle vague d'approches relationnelles qui s'appuient sur la perspective que les HA sont vécues comme venant d'entités qui ont des identités personnelles et avec lesquelles les entendeurs de voix établissent une relation personnelle (29-34). Les thérapies dialogiques (p. ex. (32-37) visent à améliorer la relation entre les entendeurs de voix et leurs HA en encourageant les interactions affirmatives avec les voix, en négociant de nouvelles façons d'être en relation avec leurs voix et en améliorant la perception de soi (38-41). Avec les progrès de la technologie, AVATAR Therapy va plus loin et utilise une représentation visuelle de leur HA qui permet au thérapeute de jouer le rôle

de la voix pour aider le patient à pratiquer différentes réponses de manière plus directe en temps réel (34, 42, 43). Cette thérapie a été adaptée de manière indépendante de l'équipe initiale en utilisant la réalité virtuelle (RV) avec un visiocasque immersif plutôt que la technologie informatisée conventionnelle (p. ex. écran d'ordinateur) afin d'augmenter le sentiment de présence ainsi que la stimulation de forte émotion. Celle-ci s'intitule la Thérapie assistée par la RV (TRV) ou communément connu sous le nom Virtual Reality-assisted Therapy (33, 44, 45). Ces interventions innovantes permettent aux patients de converser avec leur voix dans le but de réduire la détresse ressentie en prenant le contrôle de leur expérience et en modifiant leurs perceptions de soi négatives (33, 42, 43, 45, 46).

Bien que les autres approches actuelles recommandées manquent de preuves quant à leur efficacité sur la QV, nous stipulons que la TRV qui demeure personnalisée peut améliorer non seulement les symptômes associés à la schizophrénie, mais qu'elle peut également s'étendre à la vie quotidienne des patients menant vers une meilleure QV. La TRV met en évidence l'avenir des approches adaptées aux objectifs des patients qui intègrent plusieurs processus pertinents pour potentiellement améliorer la QV des patients atteints d'une SRT. Au-delà de la symptomatologie, les résultats des projets pilotes portant sur cette thérapie technologiquement innovante ont montré des résultats significatifs sur la QV (33, 44, 45). Or, une caractéristique centrale de la QV est l'intégration de la perspective des patients pour obtenir un regard plus fin et riche des changements de vie. Afin de peaufiner les résultats quantitatifs trouvés, cet article explorera les thèmes émergents d'une analyse de contenu découlant du discours spontané de 10 patients ayant bien répondu à la TRV, c'est-à-dire ayant montré une diminution significative de leurs HA.

Méthodologie

Participants

Les participants ont fait partie d'un essai clinique qui a comparé les effets de la TRV à la TCC sur les HA verbales (numéro d'identification sur Clinicaltrials.gov : NCT03585127) (45). Des patients de 18 ans et plus avec des HA réfractaires et atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif ont été recrutés à l'Institut Universitaire en Santé mentale de Montréal (lieu de la thérapie) ainsi que dans la communauté. Les patients ont été sélectionnés s'ils entendaient des voix persécutrices

et s'ils ne répondaient pas à au moins deux antipsychotiques. Ils ont été exclus s'ils présentaient un trouble neurologique, une maladie physique grave et instable, un trouble concomitant de trouble lié à l'usage de substances dans les 12 derniers mois ou un niveau symptomatologique hautement instable (p. ex. actuellement dans une unité de soins intensifs en psychiatrie). Parmi les patients considérés comme de bons « répondeurs » à la TRV (c'est-à-dire presque la moitié de l'échantillon total de l'essai), 10 patients ont été sélectionnés aléatoirement pour cette étude qualitative. La réponse au traitement a été définie par une diminution à court terme de 20 % sur l'échelle HA du Psychotic Symptoms Rating Scale (PSYRATS-HA ; (47) à la suite de la thérapie. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel et le consentement verbal ou écrit a été obtenu de tous les patients.

Thérapie assistée par la réalité virtuelle (TRV)

La thérapie fut donnée par un clinicien expérimenté (AD) qui a environ 7 années d'expérience en tant que psychiatre et qui a traité au-delà d'un millier de patients qui souffrent de troubles mentaux sévères incluant la schizophrénie (48-57). La thérapie a été décrite précédemment (33, 45, 58). Brièvement, la thérapie est généralement constituée de 9 séances (voir Tableau 1). Les patients ont d'abord créé et personnalisé le visage et la voix d'un avatar afin que celui-ci ressemble le plus possible à la personne ou à l'entité considérée comme étant la voix suscitant le plus de détresse. Chacune des séances suivantes s'est déroulée en 3 étapes. Avant l'immersion, le thérapeute discute de la semaine précédente et détermine avec le patient l'objectif de la séance. Durant l'immersion, le patient est immergé dans l'environnement de RV et est encouragé à entrer en dialogue avec son avatar qui est animé en temps réel par le thérapeute. Après l'immersion, le thérapeute fait un compte rendu avec le patient et évalue ses sentiments concernant son expérience en immersion. Les premières séances d'immersion visent à confronter le patient avec ses expériences hallucinatoires. Le thérapeute introduit un dialogue entre le patient et son avatar avec des phrases que le patient a préalablement rapportées. Il s'agit généralement de remarques critiques, offensives et hostiles. Le patient est amené à entrer en dialogue avec l'avatar pour améliorer sa régulation émotionnelle, son affirmation de soi et son estime de soi. Au fur et à mesure que la thérapie progresse, l'interaction de l'avatar devient graduellement plus encourageante à mesure que le patient prend le contrôle de son expérience. Dans les dernières séances de consolidation, le patient a l'opportunité d'appliquer les apprentissages qui lui ont été transmis pendant les séances d'immersions précédentes.

Évaluations cliniques

Pour obtenir la perspective des patients sur la TRV, des entrevues ouvertes centrées sur le déroulement du quotidien des patients ont été menées. Ce type d'entrevue était dans le but de ne pas induire ni d'orienter le patient vers une réponse quelconque, ce qui permet une grande latitude et laisse le patient s'exprimer spontanément. Les entrevues ont été enregistrées et transcrites.

Procédure analytique

Une analyse de contenu des propos des patients a été menée (59). L'analyse de contenu permet l'interprétation des communications verbales à travers le processus de classification systématique de codage et d'identification de thèmes ou de modèles (60). L'unité d'analyse a été définie comme un groupe de mots pouvant relever d'un thème spécifique. Le processus d'identification des thèmes et des catégories était inductif et itératif. En premier lieu, les transcriptions des 6 premiers patients ont été analysées par SG et LNH. Autant de thèmes que nécessaire ont été systématiquement écrits pour décrire tous les aspects du dialogue. Individuellement, les catégories ont été collectées, classées en concepts connexes, puis regroupées sous des thèmes d'ordre supérieur. Les analyses ont été comparées entre les évaluateurs et les divergences ont été discutées jusqu'à ce qu'un premier consensus soit atteint. Une grille de codage a été élaborée pour normaliser la catégorisation des extraits entre évaluateurs. Un audit indépendant a été réalisé par LD suivant cette grille pour examiner la cohérence de l'analyse et le fondement des interprétations à partir des données (61). Un accord entre tous les auteurs a été systématiquement recherché, aboutissant à un consensus. Les thèmes définitifs ont été appliqués aux transcriptions des nouveaux patients jusqu'à ce qu'un point de saturation ait été atteint où l'analyse de plus de transcriptions n'a pas permis l'émergence de nouveaux thèmes.

Résultats

Caractéristiques des participants

Parmi les 10 participants inclus, il y avait une proportion plus élevée d'hommes (60 %). Tous étaient caucasiens et la plupart étaient célibataires (80 %) avec un âge moyen de 48 ans (écart-type = 11,6). La durée moyenne d'année d'étude était de 13 ans (écart-type = 4,8). La majorité des patients avait un diagnostic de schizophrénie (80 %) avec une durée de la maladie moyenne de 18

ans (écart-type = 12,7). Les patients étaient tous sous antipsychotiques atypiques et deux tiers étaient sous la clozapine.

Quatre thèmes ont émergé des entretiens avec les patients dans cette analyse de contenu (voir Figure 1 pour un sommaire). Les résultats seront discutés ci-dessous avec des descriptions étayées par des extraits de patients.

Thème I : Impact de la thérapie sur les voix

Bien que les patients aient été sélectionnés sur la base de leur bonne réponse au traitement dans le cadre de ce projet, un thème récurrent dans le discours spontané des participants fut avant tout la réduction de la fréquence des voix. Certains patients ont même mentionné l'absence totale des HA : « Avant la thérapie, j'entendais mes voix davantage, là, je ne les entends plus. » (P1).

Aussi, les patients ont verbalisé l'utilité dans leur vie quotidienne des nouvelles stratégies apprises pour faire face aux voix. Ces stratégies se sont avérées plus efficaces pour repousser leurs voix. Pour 1 patient, lorsque questionné sur l'efficacité des stratégies d'adaptation sur une échelle de 0 à 10, celui-ci (P1) a indiqué que ses stratégies initiales avant la thérapie étaient modérément efficaces (6-7/10), ce qui s'est amélioré avec les nouvelles stratégies apprises lors de la TRV (efficacité de 8-9 sur 10).

Étant donné l'approche relationnelle de la TRV, certains patients ont divulgué l'obtention d'une meilleure relation avec leurs voix. Ils ont mentionné être capables de vivre avec leurs voix et d'accepter qu'elles soient présentes : « D'avoir compris que c'est juste un bonhomme [...], je n'ai pas à me battre contre lui [...], j'ai juste à l'accepter et vivre avec. » (P10). Les voix ont eu moins d'emprise sur les patients et ils sont arrivés à mieux les gérer sans que celles-ci puissent perturber leurs activités et fonctionnement. Un patient a ainsi mentionné que les voix n'avaient plus « autant [d'effet] qu'avant » (P6). Un autre patient a affirmé qu'il aurait « appris à communiquer avec [ses] voix, à en parler, à [s]'exprimer » et a pu « avoir un certain contrôle sur [sa] maladie » (P9).

Thème II : Relations interpersonnelles

Au-delà des relations que les patients entretiennent avec leur voix, la TRV a eu un impact sur les relations des patients avec leur entourage. Les patients se sont sentis plus épanouis dans leurs relations avec autrui après la TRV et étaient maintenant capables d'entretenir des discussions plus profondes sans crainte : « Parce qu'avant, j'avais de la misère à communiquer avec d'autres

personnes. Aujourd'hui, je suis capable puis je réussis à parler. [...] J'ai recommencé à vivre. » (P2).

Les liens avec leur famille, leurs amis, et même avec de nouvelles connaissances, ont paru plus forts et sincères. Un patient a affirmé avoir renforcé sa relation avec ses filles : « Ça toujours été bien notre relation, mais [...] il manquait de quoi. Juste le fait de leur dire que je les aimais, que j'étais fière d'elles [...], elles m'appellent plus souvent on dirait. » (P10).

Thème III : Bien-être psychologique

La TRV a plusieurs cibles permettant d'améliorer le bien-être psychologique des patients tel que l'acceptation de soi, le développement de souhaits/objectifs et l'amélioration de l'autonomie. Plusieurs patients ont remarqué une capacité accrue à s'affirmer et une augmentation de leur estime de soi : « J'ai plus confiance en moi [...], je suis plus calme, je suis plus sereine [...], puis, je prends ma place. » (P2).

Conjointement à une estime de soi accrue, certains patients ont amélioré leur relation avec eux-mêmes par une rétroaction positive. Apprendre à s'affirmer devant leur avatar leur a procuré un sentiment de soulagement et de libération interne : « La thérapie a été formidable pour moi. Ça a changé complètement ma vie [...], j'ai réussi à me libérer, à me pardonner [...], puis là ça va bien. » (P2).

D'autres changements dans la gestion de soi ont aussi été notés, comme une capacité accrue à contrôler leurs émotions : « Parce que dans ce temps-là, j'étais obsédée par des pensées [...] beaucoup plus anxieuses, j'avais de la misère à contrôler mes émotions davantage, maintenant c'est beaucoup mieux. » (P1).

Thème IV : Mode de vie

Ce thème a désigné tous les changements dans les habitudes de vie quotidienne des patients. Cela a inclus, entre autres, l'hygiène de vie (p. ex. sommeil, alimentation, activité physique), qui semble plus saine chez les participants : « Je dors assez bien, là. [...] Avant la thérapie, je ne dormais pas, je voyais du monde au bout de mon lit, qui me faisait du mal, qui allait me droguer puis me violer. » (P7).

Certains patients ont même réduit leur consommation de substances nuisibles (alcool, drogues, cigarette) à la suite de la TRV : « Je ne buvais plus, et mes cigarettes ont diminué à un paquet à peu près. » (P2). Un autre patient, lorsque questionné sur ses habitudes de consommation d'alcool, a mentionné qu'il a passé de 4 à 5 bières par jour (avant la thérapie) à 1 ou 2 de temps en temps (actuellement).

Enfin, certains patients ont remarqué une modification dans leurs activités quotidiennes. La fréquence de certaines activités a augmenté : « J'ai commencé à sortir plus souvent, à faire plus d'activités avec mes parents, par moi-même aussi, surtout par moi-même. » (P9). De plus, quelques patients ont incorporé de nouvelles activités dans leur vie de tous les jours : « Ce matin, je me suis levé bien de bonne heure, j'ai lavé mon appartement au complet de A à Z, ce n'est pas quelque chose que je fais d'habitude. Ça m'a donné [...] du courage et aussi de l'énergie. [...] Des sorties, tout seul, cinéma, restaurant, je ne faisais pas ça avant [...] c'est une bonne chose à faire pour se désennuyer. » (P10).

Discussion

Cet article avait pour but d'enrichir les données quantitatives identifiées de la TRV sur la QV dans les projets pilotes (33, 44, 45) en explorant les thèmes émergents d'une analyse de contenu découlant du discours spontané de 10 patients ayant bien répondu à la TRV. La TRV a permis de montrer des effets positifs sur plusieurs sphères de vie des patients qui montraient une résistance aux traitements avant l'amorce du processus thérapeutique. Quatre thèmes généraux ont émergé : 1) impact de la thérapie sur les voix ; 2) relations interpersonnelles ; 3) bien-être psychologique ; et 4) mode de vie.

De manière attendue, la première sphère de vie ayant été verbalisée par les patients a été l'impact de la TRV sur leurs HA. Il est intéressant de noter que cette approche psychothérapeutique est l'une des seules à montrer un potentiel à réduire la fréquence réelle des HA allant jusqu'à l'absence totale des HA pour certains patients (32, 43). La TRV, visant à améliorer la relation entretenue avec leurs voix (p. ex. interactions plus affirmatives et négociation de nouvelles façons d'être en contact), a montré une efficacité sur la réduction des HA, ce qui a pu améliorer de manière significative la QV. Ceci peut s'expliquer par le fait que la perception que les entendeurs de voix ont d'eux-mêmes

s'est modifiée et ceci leur a permis d'établir une relation plus constructive avec leurs HA (21, 38-41). Cet aspect entre dans le mouvement des entendeurs de voix qui préconise qu'il est essentiel de comprendre la perspective des entendeurs de voix et de développer un cadre thérapeutique adapté afin que ceux-ci puissent attribuer un sens à leur voix (62, 63). Dans cette perspective, nos résultats montrent l'importance de la relation entre l'entendeur de voix et la voix. Les patients ont pu améliorer la relation avec leurs voix et ont appris de nouvelles stratégies d'adaptation plus efficaces pour y faire face. De plus, une dimension importante de la TRV est son approche holistique pour induire des changements dans la vie des patients allant bien au-delà de l'effet sur la symptomatologie. Ainsi, cette thérapie se concentre sur plusieurs sphères importantes pour améliorer le bien-être psychologique en permettant aux patients de travailler sur l'amélioration de l'estime de soi, de l'acceptation de soi et de la régulation des émotions (32-34, 45, 46, 64). Ces gains se sont également étendus à leur vie en général en les rendant plus ouverts aux autres, améliorant ainsi les relations interpersonnelles. Avec leurs nouveaux acquis, la TRV a permis d'améliorer le fonctionnement des patients en leur permettant de créer des objectifs de vie et d'entreprendre des activités de vie plus saine, ce qui s'insère dans le dernier thème verbalisé par les patients, soit les changements de mode de vie.

La QV subjective est une cible particulièrement cruciale pour l'efficacité d'un traitement, car une QV améliorée peut entraîner le rétablissement chez les patients atteints de schizophrénie (65). Cette étude a permis de montrer que la TRV peut mener les patients ayant une SRT à améliorer plusieurs sphères de leur vie. Il s'agit d'un résultat important, car plus de la moitié des patients étaient considérés comme ultrarésistants, prenant un traitement à la clozapine. Néanmoins, cette étude a des limites nécessitant d'être évoquées. Premièrement, cette étude n'a considéré que les patients ayant une bonne réponse à l'intervention. Il aurait été opportun d'avoir le point de vue des patients considérés comme « non-répondeurs » dans l'optique de faire ressortir les effets potentiellement négatifs de la TRV, et ce, afin d'éventuellement améliorer la méthode thérapeutique. La TRV pourrait, par exemple, être trop anxiogène lors des premières séances pour certains patients. Ceux-ci pourraient bénéficier d'une TCC en premier lieu comme nous l'avons démontré précédemment (44) et ainsi percevoir une amélioration de leurs symptômes et de leurs QV. Deuxièmement, nous n'avons pas de groupe témoin composé de patients ayant suivi une autre approche psychosociale telle que la TCC. Il est à noter, en revanche, que les données actuelles de revues et méta-analyses (26-28) montrent qu'il existe peu de preuves sur les bienfaits des autres approches psychosociales

sur la QV des patients. L'essai pilote comparant la TRV à la TCC a d'ailleurs montré que la TCC n'a eu aucun effet significatif sur la QV des patients atteints de SRT (45). Toutefois, il pourrait exister des cas de bons répondeurs à la TCC ayant vécu une amélioration de la QV, il serait donc important d'évaluer cela dans des études futures. Troisièmement, les entrevues de ce projet ont été effectuées uniquement après la fin de l'intervention à différents intervalles de temps. De ce fait, nous n'avons pas pu examiner de manière précise les changements dans le temps de la QV en ayant recours à des entrevues avant et après la thérapie.

Conclusion

Pour conclure, cette étude fut une première étape vers l'exploration des effets subjectifs de la TRV sur la vie des patients, et ce, au-delà des symptômes hallucinatoires. Cette intervention visant non seulement la réduction et la sévérité des HA, mais aussi plusieurs autres cibles thérapeutiques comme l'estime de soi, la régulation des émotions et l'affirmation de soi, a montré des effets pertinents sur la vie en général des entendeurs de voix. Ces changements s'effectuent probablement parce que la TRV permet aux patients de vivre de manière expérientielle les interactions avec les voix, ce qui favorise le transfert des apprentissages vers le quotidien des personnes. Étant donné que la schizophrénie, principalement la SRT, est un trouble extrêmement complexe associé à des altérations importantes du fonctionnement, la TRV peut avoir des implications potentiellement immenses sur la santé et la QV des patients. Les prochaines étapes du projet consistent à finaliser d'abord l'essai randomisé contrôlé à simple insu comparant la TRV à la TCC avec une méthodologie plus rigoureuse et d'amorcer dans un deuxième temps la formation de nouveaux thérapeutes pour pouvoir éventuellement implanter la TRV dans les pratiques cliniques régulières.

Contributions des auteurs

LD, SP et AD ont participé à la conception de l'étude. La collecte de données ainsi que les analyses ont été menées par LD, SG et LNH. Tous les auteurs ont contribué à l'interprétation des données. LD a écrit le manuscrit. Tous les auteurs ont révisé le contenu de manière critique et ont approuvé la version finale.

Les conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Financement & Remerciements

LD a reçu une bourse doctorale des Fonds de Recherche du Québec — Santé (FRQS). SP est titulaire de la Chaire Eli Lilly de recherche sur la schizophrénie et AD est titulaire d'un chercheur boursier Junior 2 des FRQS.

Références

1. Millier A, Schmidt U, Angermeyer MC, Chauhan D, Murthy V, Toumi M, et al. Humanistic burden in schizophrenia: A literature review. *Journal of psychiatric research*. 2014;54:85-93.
2. Zouari L, Thabet JB, Elloumi Z, Elleuch M, Zouari N, Maâlej M. [Quality of life in patients with schizophrenia: a study of 100 cases]. *Encephale*. 2012;38(2):111-7.
3. Awad AG, Voruganti LN. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(3):183-95.
4. Yanos PT, Moos RH. Determinants of functioning and well-being among individuals with schizophrenia: an integrated model. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(1):58-77.
5. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Bascaran MT, Saiz PA, Bousoño M. Quality of life in schizophrenic patients. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007;9(2):215-26.
6. Evans S, Banerjee S, Leese M, Huxley P. The impact of mental illness on quality of life: A comparison of severe mental illness, common mental disorder and healthy population samples. *Qual Life Res*. 2007;16(1):17-29.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub; 2013.
8. David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(Suppl. 395):95-104.
9. Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. 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.* 1986;16(4):909-28.

10. Rector NA, Beck AT. Cognitive Behavioral Therapy for Schizophrenia: An Empirical Review. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* 2001;189(5):278-87.

11. Birchwood M, Chadwick P. The omnipotence of voices: testing the validity of a cognitive model. *Psychological medicine.* 1997;27(6):1345-53.

12. Birchwood M, Gilbert P, Gilbert J, Trower P, Meaden A, Hay J, et al. Interpersonal and role-related schema influence the relationship with the dominant 'voice' in schizophrenia: a comparison of three models. *Psychol Med.* 2004;34(8):1571-80.

13. Janaki V, Suzaily W, Abdul Hamid AR, Hazli Z, Azmawati MN. The Dimensions of Auditory Hallucination in Schizophrenia: Association with Depressive Symptoms and Quality of Life. *IIUM Medical Journal Malaysia.* 2017;16(2).

14. Kjelby E, Sinkeviciute I, Gjestad R, Kroken RA, Løberg EM, Jørgensen HA, et al. Suicidality in schizophrenia spectrum disorders: the relationship to hallucinations and persecutory delusions. *Eur Psychiatry.* 2015;30(7):830-6.

15. Favrod J, Grasset F, Spreng S, Grossenbacher B, Hodé Y. Benevolent voices are not so kind: the functional significance of auditory hallucinations. *Psychopathology.* 2004;37(6):304-8.

16. de Jager A, Rhodes P, Beavan V, Holmes D, McCabe K, Thomas N, et al. Investigating the Lived Experience of Recovery in People Who Hear Voices. *Qualitative health research.* 2016;26(10):1409-23.

17. Elkis H, Buckley PFJPC. Treatment-resistant schizophrenia. 2016;39(2):239-65.

18. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216-29.

19. Nucifora FC, Jr., Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of disease.* 2018.

20. Burns AM, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatric services (Washington, DC).* 2014;65(7):874-80.

21. Thomas N, Hayward M, Peters E, van der Gaag M, Bentall RP, Jenner J, et al. Psychological therapies for auditory hallucinations (voices): current status and key directions for future research. *Schizophr Bull.* 2014;40(Suppl 4):S202-S12.
 22. National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)
- Copyright (c) National Collaborating Centre for Mental Health, 2014.; 2014.
23. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(5):410-72.
 24. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2 Suppl):1-56.
 25. Thomas N, Rossell S, Farhall J, Shoawyer F, Castle D. Cognitive behavioral therapy for auditory hallucinations: effectiveness and predictors of outcome in a specialist clinic. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy.* 2011;39:129-38.
 26. Puolakka K, Pitkänen A. Effectiveness of psychosocial interventions on quality of life of patients with schizophrenia and related disorders: A systematic review. *Archives of Psychiatric Nursing.* 2019;33(5):73-82.
 27. Laws KR, Darlington N, Kondel TK, McKenna PJ, Jauhar S. Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: a meta-analysis. *BMC Psychology.* 2018;6(1):32.
 28. Valiente C, Espinosa R, Trucharte A, Nieto J, Martínez-Prado L. The challenge of well-being and quality of life: A meta-analysis of psychological interventions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;208:16-24.
 29. Chin JT, Hayward M, Drinnan A. 'Relating' to voices: Exploring the relevance of this concept to people who hear voices. *Psychology and psychotherapy.* 2009;82(Pt 1):1-17.
 30. Hayward M, Awenat Y, McCarthy Jones S, Paulik G, Berry K. Beyond beliefs: A qualitative study of people's opinions about their changing relations with their voices. *Psychosis.* 2015;7(2):97-107.

31. Hayward M, Berry K, Ashton A. 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.* 2011;31(8):1313-23.
32. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T, Leff JP, Huckvale M, Howarth E, et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The lancet Psychiatry.* 2018;5(1):31-40.
33. du Sert OP, Potvin S, Lipp O, Dellazizzo L, Laurelli M, Breton R, et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophr Res.* 2018.
34. Leff J, Williams G, Huckvale MA, Arbuthnot M, Leff AP. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry.* 2013;202:428-33.
35. Hayward M, Overton J, Dorey T, Denney J. Relating therapy for people who hear voices: a case series. *Clinical Psychology Psychotherapy: An International Journal of Theory Practice.* 2009;16(3):216-27.
36. Corstens D, Longden E, May R. Talking with voices: Exploring what is expressed by the voices people hear. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches.* 2012;4(2):95-104.
37. Hayward M, Jones A-M, Bogen-Johnston L, Thomas N, Strauss C. Relating therapy for distressing auditory hallucinations: a pilot randomized controlled trial. *Schizophrenia research.* 2017;183:137-42.
38. Birchwood M, Meaden A, Trower P, Gilbert P. Shame, humiliation and entrapment in psychosis. *A casebook of cognitive therapy for psychosis.* 2002:108-31.
39. Chadwick P. *Person-based cognitive therapy for distressing psychosis:* John Wiley & Sons; 2006.
40. Hayward M, Fuller E. Relating therapy for people who hear voices: perspectives from clients, family members, referrers and therapists. *Clinical psychology & psychotherapy.* 2010;17(5):363-73.
41. Hayward M. Interpersonal relating and voice hearing: to what extent does relating to the voice reflect social relating? *Psychology and psychotherapy.* 2003;76(Pt 4):369-83.
42. Leff J, Williams G, Huckvale M, Arbuthnot M, Leff AP. Avatar therapy for persecutory auditory hallucinations: What is it and how does it work? *Psychosis.* 2014;6(2):166-76.
43. Craig T, Ward T, Rus-Calafell M. AVATAR Therapy for Refractory Auditory Hallucinations. In: Pradhan B, Pinninti N, Rathod S, editors. *Brief Interventions for Psychosis: A Clinical Compendium.* London: Springer

(c) The Author(s) 2016.; 2016.

44. Dellazizzo L, Potvin S, Phraxayavong K, Dumais A. Exploring the benefits of Virtual Reality-assisted Therapy following cognitive behavioral therapy for auditory hallucinations in patients with treatment-resistant schizophrenia: A proof of concept. *JCM*. 2020.
45. Dellazizzo L, Potvin S, Phraxayavong K, Dumais A. One-year randomized trial comparing virtual reality-assisted therapy to cognitive-behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):9.
46. Ward T, Rus-Calafell M, Ramadhan Z, Soumelidou O, Fornells-Ambrojo M, Garety P, et al. AVATAR Therapy for Distressing Voices: A Comprehensive Account of Therapeutic Targets. *Schizophr Bull*. 2020.
47. Haddock G, McCarron J, TARRIER N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the Psychotic Symptom Ratings Scales (PSYRATS). *Psychol Med*. 1999;29(4):879-89.
48. Dumais A, Cote G, Lesage A. Clinical and sociodemographic profiles of male inmates with severe mental illness: a comparison with voluntarily and involuntarily hospitalized patients. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):172-9.
49. Dumais A, Potvin S, Joyal C, Allaire J-F, Stip E, Lesage A, et al. Schizophrenia and serious violence: A clinical-profile analysis incorporating impulsivity and substance-use disorders. *Schizophrenia Research*. 2011;130(1-3):234-7.
50. Légaré N, Grégoire C-A, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: Norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Medical Hypotheses*. 2013;80(6):689-91.
51. Potvin S, Dugré JR, Fahim C, Dumais A. Increased connectivity between the nucleus accumbens and the default mode network in patients with schizophrenia during cigarette cravings. *Journal of dual diagnosis*. 2019;15(1):8-15.
52. Potvin S, Tikász A, Lungu O, Dumais A, Stip E, Mendrek A. Emotion processing in treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine: an fMRI study. *Schizophrenia research*. 2015;168(1-2):377-80.
53. Potvin S, Tikász A, Richard-Devantoy S, Lungu O, Dumais A. History of Suicide Attempt Is Associated with Reduced Medial Prefrontal Cortex Activity during Emotional Decision-Making among

Men with Schizophrenia: An Exploratory fMRI Study. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2018;2018:9898654.

54. Richard-Devantoy S, Orsat M, Dumais A, Turecki G, Jollant F. Neurocognitive Vulnerability: Suicidal and Homicidal Behaviours in Patients with Schizophrenia. 2014;59(1):18-25.

55. Tikász A, Dumais A, Lipp O, Stip E, Lalonde P, Laurelli M, et al. Reward-related decision-making in schizophrenia: A multimodal neuroimaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2019;286:45-52.

56. Tikász A, Potvin S, Lungu O, Joyal CC, Hodgins S, Mendrek A, et al. Anterior cingulate hyperactivations during negative emotion processing among men with schizophrenia and a history of violent behavior. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1397-410.

57. Tikász A, Potvin S, Richard-Devantoy S, Lipp O, Hodgins S, Lalonde P, et al. Reduced dorsolateral prefrontal cortex activation during affective Go/NoGo in violent schizophrenia patients: An fMRI study. *Schizophrenia Research*. 2018;197:249-52.

58. Dellazizzo L, Potvin S, Phraxayavong K, Lalonde P, Dumais A. Avatar Therapy for Persistent Auditory Verbal Hallucinations in an Ultra-Resistant Schizophrenia Patient: A Case Report. *Front Psychiatry*. 2018;9:131.

59. Wildemuth BM. Applications of Social Research Methods to Questions in Information and Library Science, 2nd Edition: ABC-CLIO; 2016.

60. Hsieh H-F, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qualitative health research*. 2005;15(9):1277-88.

61. Lincoln YS, Guba EG. *Naturalistic inquiry*: Sage; 1985.

62. Lakeman R. Making sense of the voices. *International Journal of Nursing Studies*. 2001;38(5):523-31.

63. Romme MA, Escher AD. Hearing voices. *Schizophrenia bulletin*. 1989;15(2):209-16.

64. Dellazizzo L, Percie du Sert O, Phraxayavong K, Potvin S, O'Connor K, Dumais A. Exploration of the dialogue components in Avatar Therapy for schizophrenia patients with refractory auditory hallucinations: A content analysis. *Clin Psychol Psychother*. 2018;25(6):878-85.

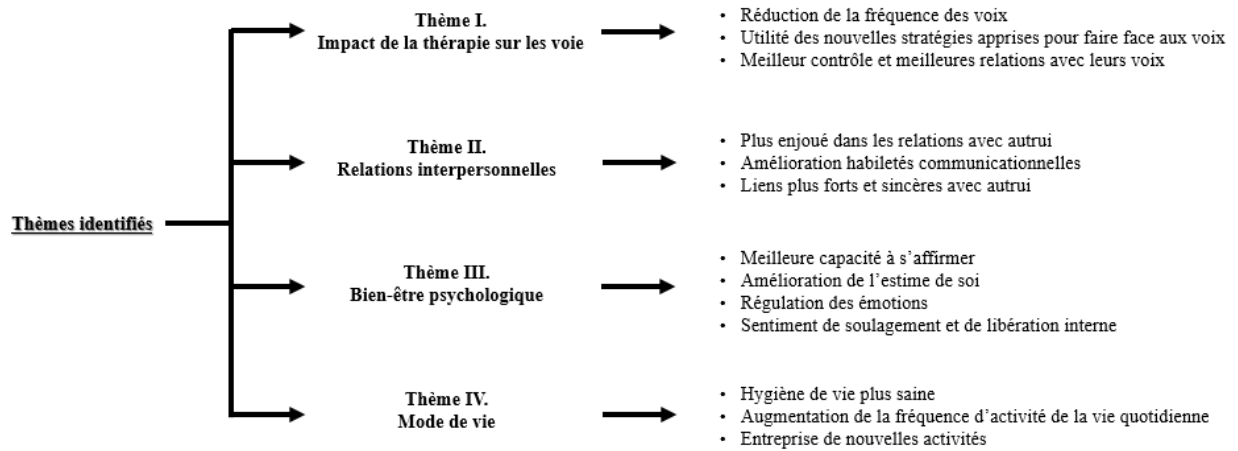
65. Torres-González F, Ibanez-Casas I, Saldivia S, Ballester D, Grandón P, Moreno-Küstner B, et al. Unmet needs in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:97-110.

Figures and Tables

Tableau 1. Description des séances de la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle

Séance	Thématique	Description
1	Création de l'avatar et formulation de cas	Création du visage et de la voix de la personne ou de l'entité considérée comme étant la voix suscitant le plus de détresse
2 et 3	Exposition et ouverture	Reproduction de l'expérience hallucinatoire
4 et 5	Réconciliation et estime de soi	Estime de soi, affirmation de soi et dialogue sur les qualités du patient
6 à 9	Consolidation	Régulation des émotions et sentiment de contrôle

Figure 1. Sommaires des thèmes identifiés à la suite de l'analyse qualitative des entretiens avec les patients ayant suivi la Thérapie assistée par la Réalité Virtuelle



Article 8. Exploration of the dialogue components in Avatar Therapy for schizophrenia patients with refractory auditory hallucinations: A content analysis

Laura Dellazizzo

Olivier Percie du Sert

Kingsada Phraxayavong

Stéphane Potvin

Kieron O'Connor

Alexandre Dumais

Publié dans *Clinical psychology and psychotherapy* (2018).

Abstract

Background. Auditory verbal hallucinations are hallmark symptoms of schizophrenia and are amongst the most disturbing symptoms of the disorder. While not entirely understood, the relationship between the voice hearer and their voice has been shown to be an important treatment target. Understanding voice hearers' standpoints through qualitative analysis is central to apprehend a deeper comprehension of their experience and further explore the relevance of interpersonal interventions. Compared to other dialogical intervention, virtual reality-assisted therapy (Avatar Therapy) enables patients to be in a tangible relation with a representation of their persecutory voice. This novel therapy has shown favorable results, though the therapeutic processes remain equivocal. We consequently sought to begin by characterising the main themes emerging during the therapy by exploring the hearer's discussion with their avatar. Method. The therapy sessions of 12 of our referrals were transcribed and the patients' responses were analysed using Content Analysis methods. Results. Five themes emerged from data saturation: Emotional responses to the voices, Beliefs about voices and schizophrenia, Self-perceptions, Coping mechanisms and Aspirations. All patients had at least one element within each of these themes. Our analyses also enabled us to identify changes that were either verbalized by the patients or noted by the raters throughout therapy sessions. Conclusion. These findings are relevant as they allowed to identify key themes that are hypothesized to be related to therapeutic targets in a novel relational therapy using virtual reality. Future studies to further explore the processes implicated within Avatar Therapy are necessary.

Key Practitioner Message

- Understanding voice hearers' experience is central to ensure that clinical practice and research is in alignment with their views.
- While Avatar Therapy has shown promising results for patients with treatment resistance, the therapeutic processes of this dialogical intervention remain equivocal.
- The main themes that emerged from the transcripts our patients while in discussion with a representation of their most disturbing voice were: Emotional response to voices, Beliefs about voices and schizophrenia, Self-perceptions, Coping mechanisms and Aspirations.

- This analysis provided further knowledge into the hallucinatory experience and enabled in the development of a coding scheme with themes that may relate to important therapeutic targets for voice hearers.

Keywords

Avatar therapy, Qualitative content analysis, Dialogical approach, Auditory verbal hallucinations, Schizophrenia

Introduction

Auditory verbal hallucinations (AVH) remain hallmark symptoms of schizophrenia and are amongst the most disturbing symptoms in schizophrenia (1-3). AVH are quite heterogeneous; they have differing characteristics of speech and may frequently be personified (4). AVH have also been shown to be associated with psychological distress (5). Despite the efficacy of pharmacological treatments, approximately 30% of patients diagnosed with schizophrenia are treatment resistant (TRS) and experience persistent AVH (6). Moreover, psychotherapeutic alternatives, such as Cognitive Behavioural Therapy, are only moderately effective (7). The hearing voices movement advocates that understanding the perspective of voice hearers and developing a framework for them to attribute meaning to their voices are essential (8, 9). Within this perspective, current advances in literature have shown the importance of the relationship between the hearer and the voice (10). Hence, understanding voice hearers' standpoints is central to ensure that clinical practice and research is in alignment with their views (11, 12).

Qualitative research provides service users a chance to contribute experientially in health care by documenting their experiences, priorities, meanings and preferences. (13). Yet, it may be underused. In the context of mental health, qualitative analysis (such as content analysis) is potentially useful as it can offer new insights on poorly understood areas, such as understanding the subjective experiences of patients with schizophrenia (14, 15). Unlike quantitative analyses, which reduces data into easily comprehensible components and risks in putting individuals into a predetermined framework (16, 17), qualitative analyses allow to capture the richness of individual

accounts (16). As used within research, this procedure may be extended across different experiential descriptions obtained from patients to develop a wider comprehension of the experience itself (14). For an example of its utility in schizophrenia, it has been used to explore treatment outcomes that caregivers considered important for those diagnosed with schizophrenia such as symptom-related outcomes, functional outcomes, personal recovery, quality of life and satisfaction with treatment (18).

Notably, preliminary qualitative analyses have shown to be valuable to apprehend a deeper understanding of voice hearers' experiences and further explore the relevance of interpersonal theories on AVH (19). Such qualitative research has found that people who hear voices personified them and searched for explanations about these experiences (19). Furthermore, increased distress has been seen in those that feared their voices and perceived a lack of control within this relationship (5, 20, 21). This knowledge brought insight into how individuals employed coping strategies to manage their voices (19). Interventions focusing on psychological processes that may be associated with distress related to voices, such as interpersonal relating (i.e., Relating Therapy (22), Cognitive Behavioural Relating Therapy (23) or Dialogical Therapy (24)), are likely to be very promising (25). These approaches, associated with improved coping and reduced distress, aim to ameliorate the hearer-voice relationship by encouraging an assertive engagement with voices (i.e., determine their intent and meaning), and by negotiating new ways of relating (26). All in all, this dialogical process has been found to improve over time voice hearers' views of themselves and to allow them to achieve a more constructive relationship with their voices (24, 27-30).

Yet, these dialogical interventions have not enabled patients to be in a more tangible relation with their persecutory voices. To overcome this issue, Leff et al. (31) developed a therapy (Avatar Therapy) using a computerized system that permits voice hearers to create a visual representation, that is an avatar, of their persecutor. Patients were prompted to engage in a dialogue with their avatar animated by the therapist. The therapeutic objective was to help voice hearers gain control over their symptoms. AT has shown favourable results on AVH (31, 32). Rather than using conventional computerized technology, our research team independently adapted AT using immersive virtual reality and compared, in a pilot RCT, AT to treatment as usual in patients with TRS (33). We found significant improvements in AVH severity as well as in beliefs of

malevolence, depressive symptoms and quality of life, which lasted at the three-month follow-up. Notwithstanding, the therapeutic processes of this novel dialogical intervention remain equivocal.

In this vein, as a first step towards future studies aimed at investigating more profoundly the therapeutic processes of AT, we sought to characterise the main themes that emerged from the therapy session transcripts of 12 of our patients with TRS while discussing with a virtual representation of their most disturbing voice. We used one of the most extensively used analytical method for qualitative research (qualitative content analysis), which may be used in all types of written texts (34). Content analysis is a research method for making replicable and valid inferences from data to their context, with the purpose of providing knowledge, new insights, a representation of experience and a practical guide to significant themes (35).

Method

Participants

Participants in the current study comprised of the first 12 consecutive referrals having received and completed their seven weekly sessions of AT in a proof-of-concept clinical trial recently conducted by our research team (see (33)). Patients (≥ 18 years old) with refractory AVH and schizophrenia or schizoaffective disorder were recruited from the Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (where the therapy was likewise provided) as well as from the community. Patients were recruited if they had been hearing persecutory voices and did not respond to at least two antipsychotic trials. Exclusion criteria included: (a) any change in medication in the past two months; (b) the presence of a concomitant substance use disorder in the last 12 months, a neurological disorder or an unstable and serious physical illness; (c) a highly unstable state (e.g., currently in psychiatric intensive care unit); and (d) having followed CBT for psychosis in the last 12 months. Ethical approval was obtained from the local ethics committee and all participants gave their informed consent. Sociodemographic and clinical information on the sample of this study are presented in Table 1.

Avatar Therapy

AT is a seven-week intervention where the therapist engaged in a dialogue with patients through a virtual representation (i.e., avatar) of their most distressing voice. See (33) for more details. The created avatar was designed to closely resemble both the face and the voice of their persecutor. In the early sessions, emotional regulation was challenged with the help of sentences used by their persecutor. Thereafter, self-esteem was addressed by enabling the patients to consider their personal qualities. In the final consolidation sessions, patients practised self-assertive statements and strategies to reply to their voices by applying what they had previously learned.

The therapy was delivered in French for all patients except for one, which was delivered in English, by a trained therapist (AD) who has five years of experience in the treatment of schizophrenia. The length of each AT sessions ranged from 3.22 to 24.31 min with a mean duration of 10.84 min (SD 4.64). All AT sessions were audio recorded and transcribed by a professional transcriber. French excerpts were then translated into English.

Analytical procedure

Qualitative content analysis was conducted following the procedures described by Zhang et al. (36). Content analysis enables the interpretation of verbal communications through the systematic classification process of coding and identifying themes or patterns (37). The unit of analysis was defined as a word or a group of words that could fall under a specific theme. The process of identifying themes and categories was inductive and iterative.

Of interest in this study, only the patients' words were considered for analysis while the therapist's / the avatar's utterances were left out of the analysis. Furthermore, any sentences that were ambiguous or direct repetitions of the therapist's / the avatar's dialogue were removed. Therefore, only the patients' thoughts were maintained. As many transcripts as necessary were analysed until the achievement of a saturation point where no new themes or categories emerged from the data.

First, OP, SP and KO each read through the transcripts the seven sessions of the first three patients (21 transcripts). As many headings as necessary were systematically written down to describe all aspects of the dialogue. Individually, the headings were collected, categorized into related concepts and then grouped under higher order themes to develop integrated explanatory representations of

the data. Analyses were compared between authors and discrepancies were discussed until a first consensus was attained.

Second, a preliminary coding scheme with a description of themes was developed to standardize the categorisation of excerpts between the three evaluators. This coding procedure was then tested on the transcripts of the sessions of six patients (42 transcripts) to help reveal inconsistencies and inadequacies in the initial categorical construction. During this process, some themes/sub-categories were redefined, and some arose or were dropped out based on the frequency within and across the transcripts of all seven sessions.

Third, the coding scheme with our defined themes was modified and further elaborated with instructions for describing each theme as well as examples and quotes to resolve ambiguities. An independent audit was carried out by LD following this coding scheme to examine the coherence of the analysis and the grounding of interpretations from the data (38).

Fourth, agreement between all authors was systematically sought resulting in a consensus. Following this consensus, the definitive themes and coding rules were applied to the transcripts of new patients until a saturation point was achieved where analysing more transcripts did not provide any new data. This step included the analysis of another 6 patients (42 transcripts). In total, 84 transcripts (12 patients x 7 therapy sessions) were required to reach a saturation point.

Results

Throughout AT, the patients interacted with a visual representation of their most distressing voice. As for our 12 patients, five patients interacted with a demon or an evil spirit while seven patients dialogued with someone they personally knew (i.e., father, uncle, lover, neighbour, social worker). Amongst them, three were females and nine were males. All voices were depicted as being persecuting, commanding and distressing.

Five themes emerged from patients' responses in a dialogue with the virtual representation of their voice in this content analysis. An important dimension observed in the verbatim during the therapy was change. The findings will be discussed here with descriptions supported by patients' excerpts.

Theme I – Emotional response to voices

This first theme arose from the emotions that patients experienced in response to their avatar and, by extension, to their voice. These emotional responses included a wide range of emotions, positive or negative, with varying levels of intensity. Emotions could either be explicitly expressed or an expression with emotional content.

In the transcripts from the early sessions, most participants related to their avatar with fear, anger or sadness. Some patients were so intimidated by the avatar that they would remain silent or speak with a soft voice. In contrast, other patients would become angry.

P1 “I don’t know what to answer, you really scare me.” P2 “You’re making me mad with all of your foolishness.” P3 “My heart is shaking.” P4 “I’m so fed up with you.” P5 “I’m crying every night because I’m sick of hearing you.” P6 “I don’t feel good, I suffer a lot.”

As the therapy progressed, patients reported having a better grasp over those feelings.

P3 “I’m not afraid of you anymore, I’m not scared to confront you.” P7 “Now I feel good, it’s been a while I haven’t heard you.” P7 “I won’t get angry, not this time, I’m feeling peaceful.” P7 “Those days, your voice does not intimidate me so much.”

Theme II – Beliefs about voices and schizophrenia

A recurrent theme appeared to be the patients’ on-going struggles with their mental health and their insight into their illness. These included the patients’ thoughts, beliefs and reasoning about their voices, regarding the origin, controllability, power and meaning of the voices.

Initially, many patients expressed beliefs of omnipotence and uncontrollability.

P6 “Him, it’s the illness. The illness is stronger than me. I can confront him, but the illness will always be stronger than a human being. We are ill until our death, and then we die from the illness. The illness is the strongest.” P1 “You are way stronger than me. You’re a God, I can’t really escape from this.” P5 “You always have control over me, I think.” P7 “It’s been years I hear you, so I don’t think anything will change anymore.”

However, more nuanced beliefs were observed throughout the therapy. For instance, some patients acknowledged that voices might reflect their own thoughts, whilst others adopted a perspective in which voices became less powerful.

P1 “Maybe it’s coming from me and you are saying what I think of myself” P8 “Finally, you’re like my alter ego.” P8 “You’re part of me.” P7 “I don’t think you can kill me, because you’re not an actual person” P7 “I don’t believe you’re an actual person, you’re just a schizophrenic voice that I hear.” P6 “You don’t have any power on me, not anymore.”

Theme III – Self-perceptions

This theme comprised of the patients’ observations and views of themselves, what they thought to be their strengths and weaknesses. It also included reflections about their own functioning, their behaviours, their emotions and their thoughts.

It was commonly seen at first that most patients adopted a self-condemning position, including many negative beliefs about themselves. Those beliefs mostly concerned their personal qualities and their life achievements.

P8 “I don’t like myself, I’m always negative toward myself, I blame myself for nothing then I pull out my hair.” P8 “I have failed in life, I don’t work, I receive social aid, so when I hear such qualities, it feels weird, because I don’t have any.” P3 “I’m incompetent.”

Though, while interacting with the avatar, some participants were able to show their self-confidence by reasoning with concrete examples.

P3 “I started at the very bottom and I moved up to become manager. It’s not the first time I do this. For sure I’m a hard worker.” P9 “I give to homeless people, I volunteer, I know I’m a good person.”

During the therapy, many patients talked about changes in their views of themselves, which could be empowering and allowed them to build a better self-image.

P4 “I’m discovering what my qualities are.” P10 “In my life, I always struggled to accept a compliment, but today I take them for what they are. I can see that I have qualities.” P8 “Now I believe in myself, I have a high esteem and I love myself the way I am, with my strengths and weaknesses.” P6 “If I wouldn’t have worked on my self-esteem, I wouldn’t have confronted you today.” P10 “Now, I have developed strengths to push you away.”

Theme IV – Coping mechanisms

This theme included all the techniques used by the patients to deal with their avatar, and extensively to their voices. These approaches included strategies that were used beforehand and those learnt with the help of the therapy. This theme was further sub-divided into three sub-categories.

1) Affective strategies required patients to actively try and manage their emotions when interacting with their avatar. Mostly, patients tried to remain calm by appealing to peaceful and positive feelings.

P7 “I’m calmer, I’m trying to be less aggressive.” P7 “I’m trying to talk to you without getting upset, without getting mad, like we are doing right now. It’s going to be okay” P7 “I ease myself while talking to you, I don’t need to get angry.” P3 “I reassure myself.” P6 “I don’t let myself be intimidated”

2) Cognitive strategies involved rational thinking, attempts to ignore the avatar or shifting attention to concentrate on another subject and control their thoughts. These thoughts were actively put in place to cope with their avatar or their voices when they would occur.

P5 “I’m going to try to block my head and block my thoughts to not hear you anymore.” P3 “I’m trying to stop believing you.” P10 “You’re not my father. A father wouldn’t do that to his daughter. You won’t control me anymore.” P6 “I’m trying to ignore you, but it doesn’t work.” P1 “Meditation works fine, I think about positive things.” P3 “I need to let it go, you’re not important, you’re just a voice.”

3) Behavioural strategies consisted in getting involved in any activities that could help the patients deal with their voices.

P5 “I’m going to try and stay busy to avoid hearing you.” P7 “I’m trying to go out a little bit more.” P7 “When I hear voices and it’s really not going well, I take my meds.” P11 “I could do art.” P3 “Work is health. I’m trying to go out more often and take some walks.”

Theme V – Aspirations

Patients often expressed to their avatar their will for the future with a request, a task or an order. These desires revolved notably around sending the avatar away or setting limits as well as demanding control and answers. Patients could be assertive in different fashions when expressing those demands.

P1 “I don’t want you to talk to me, I don’t want to hear you, I don’t want to listen to you, I don’t want to feel you, I don’t want to have anything to do with you.” P9 “I want you to leave, I want you to stop bothering me.” P6 “I want to make peace with you.” P8 “I would like you to be less negative toward me.” P3 “Why are you after me?” P7 “Why, what have I done to you?” P1 “I don’t want you to tell me to hurt anybody.”

Discussion

This study is to our knowledge the first to qualitatively examine the experiences of patients with TRS while conversing with a representation (avatar) of their most disturbing voice during the sessions of a new dialogical intervention, that is AT. Following the discussion between voice-hearer and their avatar animated by the therapist, we collected the verbatim of the therapeutic sessions of 12 patients with TRS having completed the seven sessions of AT. Five general themes emerged from data saturation using content analysis methods: Emotional responses to the voices, Beliefs about voices and schizophrenia, Self-perceptions, Coping mechanisms and Aspirations. While the excerpts were distinct from patient to patient, they had at least one element within each of these themes.

Our analysis enabled in the development of a coding scheme with themes that may relate to important therapeutic targets for voice hearers. As such, findings from this study provide further knowledge into the hallucinatory experience of those with distressing voices within a relational and therapeutic framework following AT. While this was not a phenomenological analysis, we observed certain components that help to understand the hallucinatory experience of patients that are consistent with past research outlining the key therapeutic targets for psychological interventions for voice hearers (19, 25, 26, 29, 30). Our analysis highlights that emotion regulation and self-perceptions are key components in the hallucinatory experience. For hearers with distressing voices, the hallucinatory experience is associated with strong negative emotions such as fear, anger and sadness. The distress associated with AVH is such a concern for voice hearers

that it is the most widely studied therapeutic outcome for this population in psychological interventions (39). It was thus expected that patients would verbalize their emotions during a AT. Perhaps more interestingly, a pertinent finding was the theme related to self-perceptions. Disturbances in self-experience has been shown to represent practical targets in voice hearers (40). Self-concept components have been linked to voice content, appraisals of power as well as emotional (e.g., distress) and behavioural responses to voices (41). Moreover, besides the patients' self-perceptions, the way they perceive their voice plays a role on their emotions and felt distress (42, 43). The patients' perceptions about themselves and their voices are key components that impact how patients will interpret, feel and behave in the relationship with their voices (44, 45). This will likely influence the way the voice hearer will employ coping strategies to adapt to their voices. When dysfunctional strategies are employed, this may confirm the patients' beliefs about themselves and their voices. This new dialogical intervention enables hearers to converse with their voice, and by doing so, patients may learn how to regulate the strong negative emotions elicited by the persecutory voice, to be more assertive and to strengthen their sense of self, which may bring about change. AT allows patients to test/challenge their usual coping mechanisms, while being encouraged to try new strategies throughout the therapy. Whereas our qualitative observations are compatible with prior literature, this descriptive analysis consisted in the exploration of the patients' dialogue components involved in AT and did not aim for a formal identification of the therapeutic processes underlying the efficacy of this novel therapy.

Whilst this study has certain implications that are worthwhile, a few limitations must be acknowledged. Firstly, while we may hypothesize that for many patients, the emotions generated towards their avatar is similar to their responses towards their voices (Theme I), we cannot stipulate for certain that this is true. Further studies are necessary to analyse the distinctiveness between the patients' reactions towards their avatar and their voices. Secondly, as content analysis is not a uniform approach it may be difficult to replicate as the data arises from a specific context, in this case from a sample of patients with TRS following a specific relational approach (34, 46). This nonetheless makes this type of analysis interesting and open to interpretation. Content analysis may be applied to a variety of text forms, however not all forms provide the same amount of insight and depth into a problem (34). Future studies should aim to use a less structured discussion to understand the therapeutic processes of the therapy, which will provide the opportunity to deepen the discussion and allow for the patient to explain their perspective. Thirdly, our data was obtained

through an open discussion enacted by the therapist animating the avatar. To gain insight into the patients' experience, we only included the excerpts of the patients that were not prompted by the therapist (via the avatar). Nevertheless, the patients' thoughts may have been influenced both by the therapist and the content of the sessions. Even though we excluded excerpts that the patients repeated following the therapist's dialogue, patients' speech may have been likewise influenced by the content of the therapy as sessions progressed. For instance, more negative emotions may have emerged throughout the initial sessions, whereas a reflection of their qualities may have emerged towards the end of the intervention.

Conclusion

Content analysis of the verbatim of our patients who completed seven sessions of AT allowed in the identification of relevant themes that are hypothesized to be related to therapeutic targets in this relational therapy. Our data may provide a platform for the further exploration of the nuances within each theme in order to determine finer sub-categories, which may translate into therapeutic targets. This descriptive analysis of patients' content was a first step into investigating the therapeutic processes believed to be involved within AT's sessions. Future studies to understand the processes implicated within AT are necessary. Ultimately, this analysis may inform future studies to help carry out open interviews with voice hearers.

Authors' Contributions

LD and OPS collected data on the participant. LD and OPS wrote the paper. All authors provided critical comments. All authors approved the final version of the manuscript.

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, Services et Recherches Psychiatriques AD and the Applications de la Réalité Virtuelle en Psychiatrie Légale laboratory.

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

1. David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;99(Suppl. 395):95-104.
2. Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. 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.* 1986;16(4):909-28.
3. Sommer IE, Slotema CW, Daskalakis ZJ, Derks EM, Blom JD, van der Gaag M. The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):704-14.
4. David A. The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations: an overview. *Cognitive neuropsychiatry.* 2004;9(1-2):107-23.
5. Birchwood M, Chadwick P. The omnipotence of voices: testing the validity of a cognitive model. *Psychological medicine.* 1997;27(6):1345-53.
6. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatric Clinics.* 2007;30(3):511-33.
7. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *The British Journal of Psychiatry.* 2014;204(1):20-9.
8. Lakeman R. Making sense of the voices. *International Journal of Nursing Studies.* 2001;38(5):523-31.

9. Romme MA, Escher AD. Hearing voices. *Schizophrenia bulletin*. 1989;15(2):209.
10. Hayward M, Berry K, Ashton A. 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*. 2011;31(8):1313-23.
11. Schizophrenia Commission. *The abandoned illness: a report from the Schizophrenia Commission*. London; 2012.
12. Balaji M, Chatterjee S, Brennan B, Rangaswamy T, Thornicroft G, Patel V. Outcomes that matter: a qualitative study with persons with schizophrenia and their primary caregivers in India. *Asian journal of psychiatry*. 2012;5(3):258-65.
13. Evans D. Database searches for qualitative research. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2002;90(3):290-3.
14. Crowe M, Inder M, Porter R. Conducting qualitative research in mental health: Thematic and content analyses. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2015;49(7):616-23.
15. Fossey E, Harvey C, McDermott F, Davidson L. Understanding and evaluating qualitative research. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2002;36(6):717-32.
16. Whitley R, Crawford M. Qualitative research in psychiatry. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2005;50(2):108-14.
17. Yardley L. Dilemmas in qualitative health research. *Psychology and health*. 2000;15(2):215-28.
18. Lloyd J, Lloyd H, Fitzpatrick R, Peters M. Treatment outcomes in schizophrenia: qualitative study of the views of family carers. *BMC psychiatry*. 2017;17(1):266.
19. Mawson A, Berry K, Murray C, Hayward M. Voice hearing within the context of hearers' social worlds: An interpretative phenomenological analysis. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 2011;84(3):256-72.
20. Johns LC, Hemsley D, Kuipers E. A comparison of auditory hallucinations in a psychiatric and non-psychiatric group. *British Journal of Clinical Psychology*. 2002;41(1):81-6.
21. Nayani TH, David AS. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychological medicine*. 1996;26(1):177-89.
22. Hayward M, Overton J, Dorey T, Denney J. Relating therapy for people who hear voices: a case series. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2009;16(3):216-27.

23. Paulik G, Hayward M, Birchwood M. Cognitive Behavioural Relating Therapy (CBRT) for voice hearers: A case study. *Behavioural and cognitive psychotherapy*. 2013;41(5):626-31.
24. Leudar I, Thomas P, McNally D, Glinski A. What voices can do with words: pragmatics of verbal hallucinations. *Psychological Medicine*. 1997;27(4):885-98.
25. Thomas N, Hayward M, Peters E, van der Gaag M, Bentall RP, Jenner J, et al. Psychological therapies for auditory hallucinations (voices): current status and key directions for future research. *Schizophr Bull*. 2014;40(Suppl 4):S202-S12.
26. Jackson LJ, Hayward M, Cooke A. Developing positive relationships with voices: A preliminary grounded theory. *International Journal of Social Psychiatry*. 2011;57(5):487-95.
27. Birchwood M, Meaden A, Trower P, Gilbert P. Shame, humiliation and entrapment in psychosis. A casebook of cognitive therapy for psychosis. 2002:108-31.
28. Hayward M, Fuller E. Relating therapy for people who hear voices: perspectives from clients, family members, referrers and therapists. *Clinical psychology & psychotherapy*. 2010;17(5):363-73.
29. Hayward M. Interpersonal relating and voice hearing: to what extent does relating to the voice reflect social relating? *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 2003;76(4):369-83.
30. Chadwick P. *Person-based cognitive therapy for distressing psychosis*: John Wiley & Sons; 2006.
31. Leff J, Williams G, Huckvale MA, Arbuthnot M, Leff AP. Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Br J Psychiatry*. 2013;202:428-33.
32. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T, Leff JP, Huckvale M, Howarth E, et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *The lancet Psychiatry*. 2018;5(1):31-40.
33. du Sert OP, Potvin S, Lipp O, Dellazizzo L, Laurelli M, Breton R, et al. Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia Research*. 2018.
34. Elo S, Kyngäs H. The qualitative content analysis process. *Journal of advanced nursing*. 2008;62(1):107-15.
35. Krippendorff K. *Content analysis: An introduction to its methodology*: Sage; 2012.
36. Zhang Y, Wildemuth BM. Qualitative analysis of content. *Applications of social research methods to questions in information and library science*. 2016;318.

37. Hsieh H-F, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qualitative health research*. 2005;15(9):1277-88.
38. Lincoln YS, Guba EG. *Naturalistic inquiry*: Sage; 1985.
39. Johns LC, Kompus K, Connell M, Humpston C, Lincoln TM, Longden E, et al. Auditory Verbal Hallucinations in Persons With and Without a Need for Care. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(Suppl_4):S255-S64.
40. McCarthy-Jones S, Marriott M, Knowles R, Rowse G, Thompson AR. What is psychosis? A meta-synthesis of inductive qualitative studies exploring the experience of psychosis. *Psychosis*. 2013;5(1):1-16.
41. Fielding-Smith SF, Hayward M, Strauss C, Fowler D, Paulik G, Thomas N. Bringing the “self” into focus: conceptualising the role of self-experience for understanding and working with distressing voices. *Frontiers in psychology*. 2015;6:1129.
42. Mawson A, Cohen K, Berry K. Reviewing evidence for the cognitive model of auditory hallucinations: The relationship between cognitive voice appraisals and distress during psychosis. *Clinical Psychology Review*. 2010;30(2):248-58.
43. Chadwick P, Birchwood M. The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*. 1994;164(2):190-201.
44. Birchwood M, Meaden A, Trower P, Gilbert P, Plaistow J. The power and omnipotence of voices: subordination and entrapment by voices and significant others. *Psychol Med*. 2000;30(2):337-44.
45. Gilbert P, Birchwood M, Gilbert J, Trower P, Hay J, Murray B, et al. An exploration of evolved mental mechanisms for dominant and subordinate behaviour in relation to auditory hallucinations in schizophrenia and critical thoughts in depression. *Psychological Medicine*. 2001;31(6):1117-27.
46. Richards L, Morse JM. *Readme first for a user's guide to qualitative methods*: Sage; 2012.

Figures and Tables

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample

n=12			
<u>Sociodemographics</u>		<u>Clinical</u>	
Gender		Diagnosis	
Male	7 (58.3)	Schizophrenia	10 (83.3)
Female	5 (41.7)	Schizoaffective disorder	2 (16.7)
Age	45.4 (12.2)	Duration of illness (years)	17.5 (5.0)
Ethnicity		Total PANSS score	77.1 (13.8)
Caucasian	10 (83.3)	Antipsychotic medication	
Other minority	2 (16.7)	Typical	3 (25.0)
Language		Atypical	11 (91.7)
French	11 (91.7)	Clozapine	6 (50.0)
English	1 (8.3)		
Civil status			
Single	9 (75.0)		
Divorced/Separated	2 (16.7)		
Married/Common in law	1 (8.3)		
Level of schooling (years)	13.9 (4.8)		
Employment status			
Unemployed	8 (66.7)		
Employed	1 (8.3)		
Retired	3 (25.0)		

n (%) or mean (SD). PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale.

Article 9. The therapeutic processes of avatar therapy: A content analysis of the dialogue between treatment-resistant patients with schizophrenia and their avatar

Mélissa Beaudoin

Stéphane Potvin

Alexandra Machalani

Laura Dellazizzo

Lysandre Bourguignon

Kingsada Phraxayavong

Alexandre Dumais

Publié dans *Clinical psychology and psychotherapy* (2021).

Abstract

Objective. Because the therapeutic processes of Avatar Therapy remain equivocal, the current study aims to further extend our previous findings by analysing the evolution of the avatars' and patients' speech and changes in patient responses as sessions progressed. **Design.** Eighteen patients with treatment-resistant schizophrenia were selected from two clinical trials on Avatar Therapy. Three coders analysed both the avatars' and patients' discourse during immersive therapy sessions using content analysis methods. **Results.** Our analyses enabled the categorization of the avatar discourse into confrontational techniques (e.g., provocation) and positive techniques (e.g., reinforcement). Patients responded to these utterances using coping mechanism or by expressing emotions, beliefs, self-perceptions or aspirations. Through identification of mutual changes in the interaction between the patient and their avatar, a shift was observed over the sessions from confrontation to a constructive dialogue. Assertiveness, emotional responses and prevention strategies seemed to be central to the therapeutic process, and these usually occur in response to positive techniques. **Conclusion.** Investigating AT's therapeutic process may help to identify components to achieve positive outcomes and can enable the development of more effective treatments. Further studies should explore the association between these themes and therapeutic response to help predict which patients will better respond to Avatar Therapy.

Key Practitioner Message

- The therapeutic processes of Avatar Therapy, a novel promising dialogical intervention for auditory verbal hallucinations, are not fully understood.
- From a content analysis, the authors identified the main themes emerging from the discourse of the avatar and the patient, in addition to detailing the patients' responses to their avatar.
- This study provides further knowledge into the therapeutic process of Avatar Therapy and further insight into elements that may influence therapeutic response.

Introduction

Auditory verbal hallucinations (AVH) are a hallmark symptom of schizophrenia and affect roughly 60%–80% of patients (Sartorius et al., 1986). The perceptual qualities of AVH are heterogeneous in several respects including frequency, duration, location, content, acoustic quality and linguistic complexity (Jones, 2010; Perona-Garcelán, Pérez-Álvarez, García-Montes, & Cangas, 2015). Although AVH may be effectively reduced with first-line pharmacological interventions, approximately 30% of patients with schizophrenia will not adequately respond to antipsychotics (Elkis, 2007; Kane, Honigfeld, Singer, & Meltzer, 1988; Meltzer, 1997).

One prominent aspect of AVH is the distress and impairment felt mainly due to the negative content of voices (i.e., threatening, frightening and abusive voices; Laroit et al., 2019). Such derogatory content has been stated to reflect patients' views of themselves, others and their future (Beck, Himelstein, & Grant, 2019). Patients holding negative beliefs about others and themselves may identify with their voices. Specifically, the relationships that patients hold with their voices follow a similar pattern to the interpersonal relationships they hold with the social world (Hayward, 2003; Hayward, Berry, & Ashton, 2011; Paulik, 2012; Thomas, Farhall, & Shawyer, 2015). Current evidence-based nonpharmacological therapeutic alternatives for patients with persistent hallucinations have suggested that therapeutic approaches may be enhanced and better suited to patients' experience by adopting a more experiential approach relating to the hallucinatory experience (Hayward et al., 2011).

Several therapies (i.e., Corstens, Longden, & May, 2012; Craig et al., 2018a; du Sert et al., 2018; Hayward, Jones, Bogen-Johnston, Thomas, & Strauss, 2017; Hayward, Overton, Dorey, & Denney, 2009; Leff, Williams, Huckvale, Arbuthnot, & Leff, 2013) have been developed to embrace the communicative aspect of the voice-hearing experience and modify how patients respond to distressing voices. Notably, these therapies use different techniques (i.e., role-play with the therapist, empty-chair work) to allow patients to engage with their voices while increasing both awareness and understanding of their experience. In all, these approaches allow exploration of patterns within the relational history of voice-hearers (e.g., patterns of power and proximity). They may thus improve the relationship with their voices and significantly decrease negative emotions while simultaneously taking control of their experiences by actively engaging and asserting boundaries with their voices (Hayward & Fuller, 2010; Jackson, Hayward, & Cooke, 2011). As the

phenomenon of voice hearing is highly heterogeneous, the best approach to reducing distress can be very different from patient to patient (Smailes, Alderson-Day, Fernyhough, McCarthy-Jones, & Dodgson, 2015). For example, some patients may want to acquire better strategies for confronting their voices and develop their assertiveness, whereas others may want to get rid of them altogether, or even just develop a better relationship with them. Consequently, these therapies require a great deal of flexibility on the part of the therapist, and variation in how they are delivered could be significant. For this reason, it is essential to carry out analyses of the content of each session in order to establish what exactly is emerging from the dialogue between patients and their voices (i.e., enacted by the therapist with role-plays), thus allowing a thorough investigation of the involvement of the different therapeutic processes.

One of these approaches named Avatar Therapy (AT; Craig et al., 2018b; du Sert et al., 2018; Leff et al., 2013) has gone further to enable patients to engage with an audio-visual depiction of their persecutory voices (an avatar) in real-time. AT allows patients to improve coping strategies, lessen distress by addressing both power and control within their relationships and modify negative relating and self-perceptions (Craig, Ward, & Rus-Calafell, 2016a; Leff, Williams, Huckvale, Arbuthnot, & Leff, 2014). Such technological advances have led to large therapeutic outcomes (Freeman et al., 2017; Rus-Calafell, Garety, Sason, Craig, & Valmaggia, 2018). During AT, the therapist animates an avatar representing the patient's most distressing voice using preestablished techniques that evolve over the sessions. For example, the therapist is instructed to start therapy with more negativity, mainly repeating what the patient is usually hearing, and then progress to a more positive and constructive dialogue. However, the impact of these different strategies on the evolution of the patient's speech remains to be determined. Although the therapeutic targets have been identified and described (Ward et al., 2020), no analysis has yet been made to bring out the key elements in the dialogue between the patients and their avatar. In addition, although this has provided a better understanding of the therapy, the targets were derived from the manual, and therefore, the analysis was deductive. By using an inductive method and considering the whole dialogue between the patient and the avatar, it might be possible to identify unexpected processes that are not explicitly described in the manual (Elo & Kyngäs, 2008). Considering that dialogic therapy is very complex, the therapist must constantly adapt to the patients' discourse. As such, patients are encouraged to bring their own goals and thoughts into the conversation which can redirect the session's narrative.

Recently, our team has conducted a content analysis of 12 treatment-resistant patients' dialogue with their avatar during an adapted version of AT using immersive virtual reality (du Sert et al., 2018). This allowed us to identify key themes that may be related to AT's therapeutic processes (Dellazizzo et al., 2018); emotional response to the voices, beliefs about voices and schizophrenia, self-perceptions, coping mechanisms and aspirations. In that study, only the spontaneous speech of the patient was considered. Because AT is based on a complex dialogue, that prior analysis failed to take into account what the patients were responding on what the avatar was telling them. How the dynamic dialogue is held between the two key parties should therefore theoretically represent therapeutic targets of the intervention. The changes in dialogue between the avatar and the patient are not mutually exclusive and are rather intertwined in a way where the response of one impacts the response of the other. In other words, the avatar does not force the dialogue into a specific direction but instead adapts the approach to connect with the patient's evolving understanding of their hallucinatory experiences and with what constitutes a positive change in their relationship (Craig, Ward, & Rus-Calafell, 2016b; Ward et al., 2020).

The current study aims to extend our previous findings (1) by identifying the main themes characterizing the avatar's and in the patients' speech, (2) by observing how these themes vary over the sessions and (3) by analysing how the patients respond to each of the avatar's themes. In doing so, the hypothesis was that certain positive techniques of the avatar would encourage patients to develop better coping strategies as well as a more positive emotional response.

Method

Eighteen patients with treatment-resistant schizophrenia were selected from a proof of concept clinical trial (du Sert et al., 2018) and from an ongoing comparative clinical trial (identifier number on Clinicaltrials.gov: NCT03585127). Twelve of them were also analysed in a previous qualitative study focusing on broader themes characterizing the patients' speech (Dellazizzo et al., 2018). These were reanalysed for convenience purposes as the transcripts were available, and the remaining six patients were selected randomly. Participants received on average 7.2 ± 1.5 therapy sessions, for a total of 129 sessions. Four sessions were not transcribed and analysed due to the poor quality of the audio recording. A total of 125 recorded immersion sessions with varying lengths between 2 and 27 min were transcribed and translated from French to English for this article. A content analysis was then conducted on these 125 transcripts totalizing 1419 min of

therapy. Patients with treatment-resistant schizophrenia were selected from a proof of concept clinical trial (Percie du Sert et al., 2018) and from a second comparative clinical trial (identifier number on Clinicaltrials.gov: NCT03585127). Each identified code was discussed thoroughly by the research team to identify the links between them and thus grouping them into meaningful themes to create a grid. The coding scheme was constructed following a hierarchy where themes located higher in the grid were to be prioritized if coders were to encounter ambiguous verbatims (i.e., citations that could be subjectively placed in more than one subtheme within a given theme). The order of the themes was discussed within the team until a consensus was reached, prioritizing the more frequent and clinically meaningful ones. For example, belittlement often accompanied other negative techniques that were considered more important such as threats: ‘You are going to have a hard time, damn bastard’. This first part of the analysis was carried out by researchers who were not involved at all in the first article (Dellazizzo et al., 2018) for the purpose of confirmation and rigour of the results. Among the authors, only A. M., L. B. and S. P. participated in the content analysis.

In order to avoid a segmentation problem, all 125 transcripts were segmented by ideas (a verbatim was defined as a single idea expressed) by one of the three coders—M. B., L. D or A. M. Afterwards, the themes and subthemes presented were transformed into codes in order to classify each verbatim in all the analysed session. Transcripts were thereby coded by M. B. and a subsample of 79 transcripts (63% of the sample comprising 869 min of AT) was also coded by a second person (L. D. or A. M.) for cross-validation purposes. Because only the dialogue between the avatar and the patient was of interest for the current study, some verbatim had to be excluded. Notably, the therapist sometimes stopped the dialogue to make interventions as himself, for example, to guide the patients or to monitor their level of stress. These interventions were excluded from the analyses as well as everything that was not directly related to the therapy. For example, if the patient started to tell an unrelated anecdote, it was not coded. All segments in which the patients repeated a therapist's suggestion have also been removed since the words did not come from themselves. To avoid subjective biases that could arise through simple reading and coding, all coders simultaneously listened to the recorded therapy sessions. It is also important to note that the therapist and primary investigator (A. D.) withdrew completely from analyses and only contributed to the interpretation of the results at the very end of the study. We proceeded this way to avoid

choosing themes based on the therapist's intentions rather than on what was actually said during therapy.

Through coding of the sessions, it was possible to generate the number of words classified under each code for each transcript. The distribution of all the codes over the sessions (mean of all participants for whom a valid transcript was available) was represented graphically. Word counts were chosen over frequency for these graphs because they have been shown to be indicative of the level of detail in a verbatim (Seidlitz & Diener, 1998). The evolution of identified codes across therapy sessions was first qualitatively described by the same three researchers and then a corroborative counting took place to confirm our impressions (Hannah & Lautsch, 2011). Moreover, to assess how the patients' speech evolves over the session, their responses to their avatar (i.e., which patient codes followed which avatar codes) was characterized using a frequency matrix for each session. These matrices presented Z values, which is a standardized measurement of the deviation from the expected frequency (<1 : the patient's code usually do not follow that avatar's code; >1 : association between a patient's and an avatar's codes), as well as associated p values ($p \leq 0.05$ were considered statistically significant).

Of interest, intercoder agreement was measured using the Scott's Pi statistic, which ranges from 0 to 1. A verbatim not having been codified by the two coders (i.e., common absence) was considered to be an agreement. Whereas higher values indicate better agreement, negative scores are also possible, suggesting that there is no agreement or that agreement is lower than chance. The following benchmarks may be used to assess the strength of agreement (Wombacher, 2017): <0.00 = Poor; $0.00-0.20$ = Slight; $0.21-0.40$ = Fair; $0.41-0.60$ = Moderate; $0.61-0.80$ = Substantial; $0.81-1.00$ = Almost perfect.

All analyses were conducted using QDA Miner version 5.0.25, a qualitative analysis software designed by researchers to organize, annotate, retrieve and analyse collections of documents and images (QDA Miner, 2016).

Results

Patient and avatar characteristics

Baseline sociodemographic and clinical characteristics of the sample, by therapeutic response, are presented in Table 1. Half of the participants were unemployed Caucasian males between 40 and 50 years of age. Most of the sample had a diagnosis of schizophrenia (83%) and 61% were prescribed clozapine.

As for the patients' chosen avatar representing their most distressing voice, seven consisted supernatural entities (the Devil or a demon) and 11 were humans that the patient either knew (i.e., two took the form of the patient's father) or that were unknown to them.

Themes

All 125 sessions were analysed, which led to the emergence of seven key themes that came from the dialogue between avatars and patients. Below is a description of themes and subthemes/codes supported by excerpts. These were presented in a hierarchical grid (see Figure 1).

The avatar

Two themes emerged for the avatar: I. Confrontational techniques, comprising seven subthemes, and II. Positive techniques, comprising four subthemes.

I. Confrontational techniques

Confrontational techniques were generally made to assess and challenge patients' usual coping mechanisms. These utterances were largely similar to the voices that patients reported hearing in their daily lives. Confrontational techniques were divided into the seven following subthemes:

Threats: Intent to harm the patients and/or their relatives and acquaintances were expressed by the avatar; for example, 'You are going to rot in hell'. (AP9 [Avatar of patient 9]), 'I'm going to haunt your family'. (AP2).

Accusations: Patients were accused of having done or thought of doing something mostly wrong by the avatar; for example, 'It was you who stole. You committed robberies'. (Avatar of patient 10), 'You killed your daughters'. (AP9).

Omnipotence: The avatar directly declared their existence, their omnipotence, or stated the importance of their personal needs; for example, ‘I am real’. (AP2), ‘I am the strongest’. (AP11).

Belittlement: Statements that implied that the patients were worthless or did not have the capacity to accomplish anything were uttered by the avatar. Denigrating qualifiers or insulting statements may have been used to describe patients; for example, ‘You have never made any decisions’. (AP7), ‘You're worth nothing’. (AP4).

Incitements/Orders: The avatar gave direct orders to the patients or encouraged them to do or think of something; for example, ‘Kill yourself’. (Avatar of patient 2), ‘Go drink alcohol’. (AP3).

Manipulations: The avatar occasionally tried to manipulate the patients by expressing positive or negative emotions. The avatar would be happy when the patient was undervalued or sad when patients asserted themselves; for example,, ‘I like it when you are submissive’. (AP12), ‘I am not happy when you tell me to leave’. (AP7).

Provocation: This subtheme included provocative remarks that did not fit into the previous categories; for example, ‘What are you waiting for?’ (Avatar of patient 9), ‘You will not make me leave like this’. [AP7].

II. Positive techniques

The avatar also used positive methods such as encouraging or listening to the patient. These techniques were subdivided into four subthemes.

Reinforcement: Patients were encouraged to assert themselves or use coping mechanisms. The avatar would be impressed, rephrase patients' statements or make positive suggestions consistent with patients' dialogue; for example, ‘You seem to have confidence in yourself’. (AP4), ‘Wow! You did it all by yourself’. (AP2).

Reconciliation: The avatar suggested, implicitly or explicitly, that patients should make peace with them by making a deal, for instance, or changing their relationship positively; for example, ‘Should we make peace?’ (AP2), ‘I don't want you to commit suicide. Will you forgive me?’ (AP12).

Questions: Patients were asked questions or comments were made to lead them to question themselves. These included questioning patients' self-perceptions, their beliefs about the voices or schizophrenia and coping mechanisms; for example, 'How do you explain that your father thinks you're brave?' (AP6), 'Am I real or not? Do I exist in your head?' (AP15). Noteworthy, questions regarding self-perceptions were at their peak during the fourth immersion session. Moreover, questions about coping mechanisms were explored especially during the last sessions.

Empathetic listening: The avatar showed empathy or actively listened to patients. The avatar would agree with the patient, repeat, or rephrase their words. Empathic remarks and questions that aimed to ask for precision were also included in this subtheme; for example, 'It must have been difficult, I understand'. (Avatar of patient 6), 'Take your time'. (AP7).

The patient

The five main themes described in Dellazizzo et al., 2018—I. Emotional response to voices, II. Beliefs about voices and schizophrenia, III. Self-perceptions, IV. Coping mechanisms and V. Aspirations—were found again in this study. As presented in Figure 1, these themes were further subdivided into smaller subthemes in order to refine our first analysis and explore how it varies over time in response to the avatar's utterances.

I. Emotional response to voices

When speaking with the avatar, patients clearly expressed emotions that were either *positive* (e.g., 'I'm fine. It made me feel good to answer him'. (P2 [patient 2]), *negative* (e.g., 'It's difficult'. [P11]), or suggested a certain indifference (i.e., *neutral*; e.g., 'I don't care'. [7]). Therefore, this first theme was subdivided into these three categories.

II. Beliefs about voices and schizophrenia

Patients may have had various beliefs regarding their voices and mental illness. Particularly, some of them have attributed omnipotent or malicious characteristics to the voices. Patients could also have expressed beliefs about the origin of their voices or their mental illness.

Beliefs about the malevolence of the voice: Patients attributed malicious characteristics to their avatar; for example, 'You are spreading misfortunes to everyone'. (P5).

Beliefs about the omnipotence of the voice: Patients explicitly or implicitly expressed that they believe that the voice they heard was omnipotent, powerful, and/or out of their control; for example, ‘You've been controlling me for so many years’ (P11).

Beliefs about the origin: Patients made statements about the origin of the voice or about schizophrenia; for example, ‘You're in my head. I prefer you to be real rather than in my head. In my head, it's not normal’. (P7).

III. Self-perceptions

When questioned about how they perceived themselves, patients could respond by either valuing (self-appraisal) or devaluing (self-deprecation) themselves. They may also have talked about their self-perceptions spontaneously, without having been questioned beforehand.

Self-appraisal: Patients complimented themselves or agreed with compliments made by the avatar; for example, ‘I am kind, intelligent, loyal, honest. I am worth something. I am a human being’. (P8). They could also make comments that were overall rewarding without explicitly pinpointing a quality.

Self-deprecation: Patients made comments about themselves that were completely or partially deprecating; for example, ‘I could never be confident. I don't even know what I'm doing’. (P6).

IV. Coping mechanisms

When confronted by their avatar, patients used various coping mechanisms. They could either approve or disapprove the avatar's utterances (approbation, negation), assert themselves (self-affirmation), or attack the avatar following the use of a confrontational technique against them (counter-attack).

Negation: Patients expressed their disagreement against an attack of the avatar; for example, ‘No, I won't commit suicide, I will live a long time on the contrary’. (P2).

Self-affirmation: Patients were assertive and showed good self-confidence; for example, ‘Yes, I will be able to do this’. (P9).

Counter-attack: Any verbatim that aimed to counter an attack of an avatar entered into this subtheme. Patients could either use domination strategies against their avatar (i.e., treats, belittlement and provocation), try to protect themselves using a technique that was not previously described, or ask their avatar a question; for example, ‘You are a hypocrite. I don't want to know anything about you’. (P5).

Approbation: Patients completely or partially approved what their avatar was saying in response to an attack; for example, ‘Yes, I dare not reply to that’. (P9).

V. Aspirations

Patient sometimes expressed aspirations about the future. These aspirations could either be prevention strategies or specific wishes about the avatar's disappearance or cooperation.

Prevention strategies: Because patients developed prevention strategies throughout therapy to help them deal with the voice in the future, they sometimes disclosed these strategies explicitly to the avatar. Even though these strategies are often comprised of coping mechanisms, our analyses have made an important difference between prevention strategies and coping mechanisms in a way that the patients are explaining and putting into words their strategies instead of simply using them; for example, ‘I'll try to ignore you. I will love myself. I will respect my limits’. (P12).

Wishes: Patient wished for the disappearance of their avatar, for example, ‘Go away. I want you to go to hell in the fire of darkness’. (P5), or their peacemaking, for example, ‘I want to learn how to live with you’. (P7).

Evolution of themes across sessions and patients' response to the avatar's utterances

The distribution of all the mean number of words classified under each code over the sessions was illustrated in Figure 2 for the avatar and in Figure 3 for the patients.

A frequency matrix was generated in order to see how the patients are responding to the different types of utterances from the avatar. The association between the avatar's themes and the patients' themes that followed (as a sequence) was presented in Table 2 using Z values.

During the first immersive session, which was usually much shorter than the followings (mean duration = 5:12; SD = 2:16), the avatar used more confrontational techniques than positive

techniques, especially belittlement. The patients mainly responded to the latter with negation ($Z = 3.4$) and counter-attacks ($Z = 2.9$). Approbation mainly occurred when the avatar was using negative emotions for manipulation ($Z = 5.5$).

The second session normally lasted longer (mean duration = 10:03; $SD = 2:17$), and therefore more words were exchanged. The avatar still displayed many confrontational techniques, including more affirmations of omnipotence and provocation, but also started to use more of every type of positive techniques. The patients were still responding with various coping mechanisms, the strongest association being between belittlement and negation ($Z = 7.4$). They also expressed more prevention strategies in response to questions about coping mechanisms ($Z = 8.0$), as well as beliefs about voices and self-perceptions in response to questions about it. Indeed, there was a strong relationship between questions on self-perceptions and self-appraisal ($Z = 12.1$) and also between questions on beliefs and beliefs about the origin ($Z = 11.6$). Wishes concerning the disappearance of the voice and counter-attacks were at their peak during that session.

As for the third session, it followed most trends observed in the second session. The mean duration was of 11:58 ($SD = 3:45$). Confrontational techniques used by the avatar were changing; although belittlement was less and less frequent, provocation was increasing. As for positive techniques, each one increased, especially questions about beliefs which reached a first peak. Accordingly, the patients expressed more beliefs, especially about omnipotence, which were at their peak during that session. These beliefs usually followed questions of the avatar about them. The patients also began to use less counter-attacks and replaced them with more self-affirmation, which usually followed negative emotions ($Z = 5.9$) or reinforcement techniques ($Z = 6.6$) from the avatar. Wishes about disappearance decreased while those about reconciliation increased, consequently to the reconciliation attempts from the avatar ($Z = 12.1$). A rise in prevention strategies, self-perceptions and negative reactions to the voices was also observed.

The fourth session was defined by questions about self-perceptions from the avatar, and consequently by self-perceptions on the part of the patients ($Z = 16.3$). It also lasted a little longer than the previous ones (mean duration = 14:14; $SD = 5:12$). On the avatar's side, provocation and affirmation of omnipotence were also at their peak during that session, and these were still mostly followed by negation from the patient ($Z = 4.8$ and 5.3 , respectively). On the patients' part, beliefs

about the origin of the voices and prevention strategies continued to increase, whereas beliefs about malevolence and negative reactions to voices decreased.

The mean duration of the fifth session was of 13:29 ($SD = 5:19$). Although confrontational techniques were globally decreasing, attempts at reconciliation drastically increased and empathetic listening was at its peak. Wishes of reconciliation from the patients were strongly associated with those attempts ($Z = 16.6$) and empathetic listening was usually followed by a positive or negative emotional response. In response to less questions about self-perceptions, self-appraisal started decreasing ($Z = 14.5$) whereas self-deprecation ($Z = 5.2$) was at its peak. Nonetheless, self-appraisal was still greater than self-deprecation. Beliefs generally decreased with the exception of malevolence which was not associated with anything from the avatar. Additionally, prevention strategies and self-affirmation were still increasing.

The sixth session was the last one for half of the participants ($N = 9$) and had a mean duration of 11:54 ($SD = 4:55$). During that session, provocation was still prevailing on the avatar's side (followed by self-affirmation, $Z = 4.1$), whereas manipulation by negative emotions (followed by counter-attacks, $Z = 7.1$) was at their peak. Positive techniques were less prevalent, except for reinforcement and questions on coping mechanisms which were usually followed by self-affirmation and prevention strategies respectively. Patients expressed more negative emotions, but also more positive ones which were at their peak during that session and usually followed by empathetic listening. Prevention strategies and wishes of reconciliation were also at their peak, and beliefs about the origin were at the highest.

The last few sessions were dispensed only if necessary; two participants had seven sessions, one had eight, two had nine, and two had 10. These lasted on average 11:32 ($SD = 3:33$), during which there has been a resurgence of questions on beliefs and empathetic listening. For the patients who needed these sessions, their prevention strategies until the ninth session and self-affirmation continued to increase until the very end. Negative reaction to voices were at their peak during these last few sessions. The sequences of themes observed were the same as those of the other sessions.

Coding agreement

The total agreement for the classification of all verbatims was of 97.1%, with a moderate Scott's Pi of 0.514. When a disagreement occurred, the second coder was more likely to have classified the

verbatim into another subtheme of the same larger key theme. The total agreement for the seven themes comprising of the avatar's and the patients' responses was substantial (Scott's Pi = 0.660). The agreement for each subtheme is found in Table 3.

Discussion

AT enables patients to converse with an audio-visual depiction of their voice in order to improve the relationship with their voices and to reduce the harmful impact of their confrontational discourse. To achieve this goal, the therapist-animated avatar employed distinct techniques during the dialogue held with patients. In continuation of our first content analysis on patients' experiences while conversing with their avatar (Dellazizzo et al., 2018), this study sought to further examine the themes emerging from the avatar's speech as sessions progressed in addition to exploring patient response to the avatar (sequence) based of refined themes characterizing patients' content. Ultimately, the aim is to provide a better insight into the therapeutic processes of AT. As a result of the content analysis, we identified two main themes emerging from the avatar, as well as the same five themes that were previously found from the patients' speech. Thus, we were able to characterize in detail the evolution of the dialogue over the sessions and that therefore allowed a better understanding of the interaction between the patients and the avatar representing their voice.

During therapy, a dialogue took place between the patient and the avatar representing the most persecuting voice. The current study, with an emphasis on the different strategies used by the avatar, highlighted two main types of techniques. It should be noted that this was an unsurprising result since the identified themes are in accordance with the therapeutic manual and correspond exactly to what the therapist was instructed to do. In particular, confrontational techniques were used, according to the therapy manual, to recreate patients' hallucinatory experience. These were more frequent at the start of therapy and were then reduced as the therapy progressed. Notably, these confrontational techniques could be used to test their usual strategies, as well as build new coping mechanisms (e.g., self-affirmation). This approach could also encourage the patients to contradict the avatar and value themselves. Based on the content of the patients' hallucinations in their daily life, the avatar could thus use belittlement, accusations, threats, manipulation or other provocative words and statements. As therapy progressed, patients increasingly responded to these confrontational techniques with coping mechanisms (approbation, negation, self-affirmation or counter-attacks). Counter-attacks were mostly used at the beginning of therapy and was

progressively replaced with self-affirmation, which as a therapeutic goal of AT was encouraged by the therapist. Towards the end of therapy, in accordance with the protocol, confrontational techniques were still used but at a lesser extent to allow patients to practice and consolidate their new coping strategies and to enable them to be better prepared if their voices became imperative or distressful in the future. Notably, stating such derogative content using experiential dialogue may heighten emotional response necessary to achieve therapeutic response since it enables patients to learn how to regulate strong negative emotions and to be more assertive. Indeed, self-affirmation, which was increasing throughout the therapy, was often following (significant association) manipulation with negative emotions during sessions 3 and 4 and provocation during sessions 5 and 6. These techniques distinguish AT from other dialogical approaches which are more focused on allowing the patients to better understand how this aspect of themselves impacts their daily lives. Indeed, instead of introducing a third person into the therapy (i.e., the avatar), patients are instead invited to embody their voice while the therapist plays the role of a ‘facilitator’ mediating the conversation (i.e., Corstens et al., 2012; Hayward et al., 2017).

On the other hand, in accordance with the therapeutic manual, the avatar also used positive techniques to challenge beliefs patients held about themselves and their voices. Indeed, it was observed that, between the third and the fifth immersive session and onwards, there was a shift in the dialogue held between the avatar and the patient. The avatar opened further to patients and became more appreciative, friendly and attentive. The use of positive techniques such as reinforcement and questions about coping mechanisms increased in the following sessions, which may be crucial for a good therapeutic outcome in AT. Going hand in hand with the therapeutic processes employed by the avatar, central themes for patients revolved around self-perceptions, beliefs about voices, aspiration and emotion regulation, whereas patients would often verbalize their views about themselves and their voices as well as corresponding emotions they felt while dialoguing with their avatar/voices. The occurrence of these themes is usually associated with avatar questions that point in this direction. The fact that the avatar questions the patients' beliefs about voices and their mental illness is an important element for therapeutic change as these, especially those about the omnipotence or malevolence of the voice, play a role on their emotions and felt distress (Chadwick & Birchwood, 1994; Mawson, Cohen, & Berry, 2010). Interestingly, it is the beliefs about the origin of the voices which were most present and increasing during AT. Even though it was generally unclear whether patients were insightful about the origin of their

voices, these beliefs appear to have been influenced by therapy. Also, coherently with several psychological interventions whose goal is to change voice appraisal (Leudar, Thomas, McNally, & Glinski, 1997; Paulik, Hayward, & Birchwood, 2013), positive techniques were used to encourage patients to interact and improve the relationship with their voice. For example, it has been observed that attempts at reconciliation and empathetic listening seem to be the most beneficial to improve the rapport, thereby confirming our initial hypothesis. Interacting with a representation of their voice and learning to take control over their experience may help improve patients' relationship with their voices (Birchwood et al., 2004). Targeting several specific processes of the hallucinatory experience by allowing patients to be in a tangible and emotion-generating relationship with their persecutory voice is particular to AT. Such direct approaches are lacking in traditional psychological therapies, which rely heavily on changing voice appraisal (e.g., cognitive behavioural therapies; Pontillo et al., 2016).

Certain changes in patients' speech lead to the conclusion that they have evolved over the course of the sessions. For example, patients were more likely to assert themselves at the end of therapy compared to their first session. They would also verbalize desires of reconciliation compared to their desire for voice disappearance, which were observed more frequently in the first sessions. Additionally, by the end of the therapy, patients' beliefs of voice omnipotence and malevolence appeared to decrease. Since beliefs of omnipotence was previously found associated with more severe hallucinations (Chawla, Deep, Khandelwal, & Garg, 2019), it could be an important underlying mechanism of the therapy. Prevention strategies employed by patients to help them live with their voices on a daily basis also tended to increase as the sessions progressed; these could be cognitive (e.g. 'I will ignore you') or behavioural (e.g. 'I will take my medication'; 'I will be more assertive'). By having more appropriate coping strategies, patients were more likely to be better equipped to deal with their distressing voices at the end of therapy (de Leede-Smith & Barkus, 2013; Larøi, 2012). As suggested, the emotional valence of the relationship between the voice-hearer and their voice may have a major impact on whether hearing voices is perceived as negatively (i.e., impacts the functioning and/or is distressing) or not (Morrison, Nothard, Bowe, & Wells, 2004; Pérez-Alvarez, García-Montes, Perona-Garcelán, & Vallina-Fernández, 2008). These findings seem to agree with what has been described in relation to Relating Therapy, a similar therapy using experiential role plays instead of immersions using virtual reality. In a recent thematic analysis of a semi-structure change interview (Hayward, Bogen-Johnston, &

Deamer, 2018), it was notably found that therapy gave patients more assertiveness, and as a result their voices changed in frequency as well as in appraisal. However, the aspect of role playing the voices when they could not hear them during therapy was perceived as difficult by the patients. AT, which allows the patient to interact with a visual representation of their voice, could be an alternative for these patients. A study of the patients' perception following AT, investigated through a semi-structured interview, should eventually be performed to contrast with Howard et al.'s findings.

This study allowed for a deeper understanding of the therapeutic processes underlying AT. Nevertheless, a few limitations must be acknowledged. First, since patients were immersed in virtual reality in an artificial context controlled by the therapist, patients may not necessarily react or respond as they would in everyday life. It is also possible that, in the presence of the therapist, patients may be less inclined to discuss sensitive subjects (i.e., social desirability bias). However, the feeling of presence in the immersion was generally high (mean of 6–8/10 on a subjective scale, depending on the session) and this is therefore unlikely to be a major issue. Second, out of the general scope of this paper, the relationship between the found themes and therapeutic outcomes were not evaluated. Further studies could explore possible links between the frequency of each theme/subtheme and the outcomes of therapy, thereby predicting treatment-responders.

Conclusion

In summary, the objective of this study was to explore the therapeutic processes behind AT and particularly to characterize the avatar's speech and specify the patient's response. Using content analysis, we were able to define seven key themes, each of them subdivided into more specific subthemes. Although the patients addressed five key themes that were identified in a previous study, the avatar used two different approaches: negative and positive techniques. In addition, the interactions between the patients and their avatar's themes (cooccurrences) were detailed. While these results are especially useful for training new therapists while keeping a certain consistency in the way that AT is delivered, they could also be useful to sensitize clinicians, guide future research and improve the understanding of auditory verbal hallucinations in treatment-resistant schizophrenia.

Acknowledgements

The sample was provided from two clinical trials. The first one (du Sert et al., 2018) was founded by The Institut Philippe-Pinel Foundation, the Fondation Jean-Louis Lévesque, the Eli Lilly Chair on schizophrenia research, Services et Recherches Psychiatriques AD and the Applications de la Réalité Virtuelle en Psychiatrie Légale laboratory. The second trial has been funded by Otsuka Canada Pharmaceuticals Inc. The authors would also like to mention that, for their research, L. D. received a scholarship from the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS) and M. B. received a scholarship from the Canadian Institutes of Health Research (IRSC). S. P. is holder of the Eli Lilly Chair on schizophrenia research. A. D. is holder of a Junior 2 young investigator from the FRQS.

Authors' contributions

AD and SP contributed to the conception of the study. Statistical analyses were conducted by MB, AM and LD. All authors contributed to the interpretation of the data. MB and LD wrote the manuscript. All authors revised the content critically and approved the final version.

Conflict of interest

The authors state no conflicts of interest.

Clinical trial registration

Both clinical trials were adequately registered:

- Virtual Reality Therapy for Treatment-resistant Auditory Hallucinations in Schizophrenia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03148639.
- Avatar Therapy in Comparison to Cognitive Behavioral Therapy for Treatment-resistant Schizophrenia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03585127.

Funding information

Eli Lilly Chair on schizophrenia research; Fondation Jean-Louis Lévesque; Otsuka Canada Pharmaceuticals Inc.; Services et Recherches Psychiatriques AD; The Institut Philippe-Pinel

Foundation; Otsuka Canada Pharmaceuticals Inc; Applications de la Réalité Virtuelle en Psychiatrie Légale; The Institut Philippe-Pinel Foundation, the Fondation Jean-Louis Lévesque, the Eli Lilly Chair on schizophrenia research, Services et Recherches Psychiatriques AD

References

Beck, A. T., Himelstein, R., & Grant, P. M. (2019). In and out of schizophrenia: Activation and deactivation of the negative and positive schemas. *Schizophrenia Research*, 203, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.046>

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. *Psychological Medicine*, 34(8), 1571–1580. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002636>

Chadwick, P., & Birchwood, M. (1994). The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 164(2), 190–201. <https://doi.org/10.1192/bjp.164.2.190>

Chawla, N., Deep, R., Khandelwal, S. K., & Garg, A. (2019). Beliefs about voices and their relation to severity of psychosis in chronic schizophrenia patients. *Indian Journal of Psychiatry*, 61(5), 465–471. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_573_18

Corstens, D., Longden, E., & May, R. (2012). Talking with voices: Exploring what is expressed by the voices people hear. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches*, 4(2), 95–104. <https://doi.org/10.1080/17522439.2011.571705>

Craig, T., Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J. P., Huckvale, M., Howarth, E., Emsley, R., & Garety, P. A. (2018a). AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: A single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 5(1), 31–40. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(17\)30427-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(17)30427-3)

Craig, T., Ward, T., & Rus-Calafell, M. (2016a). AVATAR Therapy for refractory auditory hallucinations. In B. Pradhan, N. Pinninti, & S. Rathod (Eds.), *Brief interventions for psychosis: A clinical compendium*. Springer.

Craig, T., Ward, T., & Rus-Calafell, M. (2016b). AVATAR therapy for refractory auditory hallucinations. *Brief interventions for psychosis: A clinical compendium*. (pp. 41–54). Springer International Publishing.

Craig, T. K., Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J. P., Huckvale, M., Howarth, E., ... Garety, P. A. (2018b). AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: A single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 5(1), 31–40. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(17\)30427-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(17)30427-3)

Leede-Smith, S., & Barkus, E. (2013). A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: Lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 367. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00367>

Dellazizzo, L., Percie du Sert, O., Phraxayavong, K., Potvin, S., O'Connor, K., & Dumais, A. (2018). Exploration of the dialogue components in avatar therapy for schizophrenia patients with refractory auditory hallucinations: A content analysis. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 25(6), 878–885. <https://doi.org/10.1002/cpp.2322>

du Sert, O. P., Potvin, S., Lipp, O., Dellazizzo, L., Laurelli, M., Breton, R., ... Dumais, A. (2018). Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia Research*, 197, 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.031>

Elkis, H. (2007). Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), 511–533. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.001>

Elo, S., & Kyngäs, H. (2008). The qualitative content analysis process. *Journal of Advanced Nursing*, 62(1), 107–115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04569.x>

Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B., & Slater, M. (2017). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychological Medicine*, 47(14), 2393–2400. <https://doi.org/10.1017/s003329171700040x>

Hannah, D. R., & Lautsch, B. A. (2011). Counting in qualitative research: Why to conduct it, when to avoid it, and when to closet it. *Journal of Management Inquiry*, 20(1), 14–22. <https://doi.org/10.1177/1056492610375988>

Hayward, M. (2003). Interpersonal relating and voice hearing: To what extent does relating to the voice reflect social relating? *Psychology and Psychotherapy*, 76(Pt 4), 369–383. <https://doi.org/10.1348/147608303770584737>

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. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.09.001>

Hayward, M., Bogen-Johnston, L., & Deamer, F. (2018). Relating therapy for distressing voices: Who, or what, is changing? *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches*, 10(2), 132–141. <https://doi.org/10.1080/17522439.2018.1469037>

Hayward, M., & Fuller, E. (2010). Relating therapy for people who hear voices: Perspectives from clients, family members, referrers and therapists. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 17(5), 363–373. <https://doi.org/10.1002/cpp.672>

Hayward, M., Jones, A.-M., Bogen-Johnston, L., Thomas, N., & Strauss, C. J. S. r. (2017). Relating therapy for distressing auditory hallucinations: A pilot randomized controlled trial. 183, 137–142.

Hayward, M., Overton, J., Dorey, T., & Denney, J. (2009). Relating therapy for people who hear voices: A case series. *Clinical Psychology Psychotherapy: An International Journal of Theory Practice*, 16(3), 216–227. <https://doi.org/10.1002/cpp.615>

Jackson, L. J., Hayward, M., & Cooke, A. (2011). Developing positive relationships with voices: A preliminary grounded theory. *The International Journal of Social Psychiatry*, 57(5), 487–495. <https://doi.org/10.1177/0020764010368624>

Jones, S. R. (2010). Do we need multiple models of auditory verbal hallucinations? Examining the phenomenological fit of cognitive and neurological models. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 566–575. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn129>

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. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>

Larøi, F. (2012). How do auditory verbal hallucinations in patients differ from those in non-patients? *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 25. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00025>

Larøi, F., Thomas, N., Aleman, A., Fernyhough, C., Wilkinson, S., Deamer, F., & McCarthy-Jones, S. (2019). The ice in voices: Understanding negative content in auditory-verbal hallucinations. *Clinical Psychology Review*, 67, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.11.001>

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. <https://doi.org/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. *The British Journal of Psychiatry*, 202, 428–433. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.124883>

Leudar, I., Thomas, P., McNally, D., & Glinski, A. (1997). What voices can do with words: Pragmatics of verbal hallucinations. *Psychological Medicine*, 27(4), 885–898. <https://doi.org/10.1017/s0033291797005138>

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. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.006>

Meltzer, H. Y. (1997). Treatment-resistant schizophrenia-the role of clozapine. *Current Medical Research and Opinion*, 14(1), 1–20. <https://doi.org/10.1185/03007999709113338>

Morrison, A., Nothard, S., Bowe, S., & Wells, A. (2004). Interpretations of voices in patients with hallucinations and non-patient controls: A comparison and predictors of distress in patients. *Behaviour Research and Therapy*, 42, 1315–1323. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2003.08.009>

Paulik, G. (2012). The role of social schema in the experience of auditory hallucinations: A systematic review and a proposal for the inclusion of social schema in a cognitive behavioural model of voice hearing. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 19(6), 459–472. <https://doi.org/10.1002/cpp.768>

Paulik, G., Hayward, M., & Birchwood, M. (2013). Cognitive Behavioural relating therapy (CBRT) for voice hearers: A case study. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 41(5), 626–631. <https://doi.org/10.1017/S1352465812001014>

Percie du Sert, O., Potvin, S., Lipp, O., Dellazizzo, L., Laurelli, M., Breton, R., ... Dumais, A. (2018). Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophrenia Research*, 197, 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.031>

Pérez-Alvarez, M., García-Montes, J. M., Perona-Garcelan, S., & VallinaFernandez, O. (2008). Changing relationship with voices: New therapeutic perspectives for treating hallucinations. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 15(2), 75–85. <https://doi.org/10.1002/cpp.563>

Perona-Garcelan, S., Pérez-Alvarez, M., García-Montes, J. M., & Cangas, A. J. (2015). Auditory verbal hallucinations as dialogical experiences. *Journal of Constructivist Psychology*, 28(3), 264–280. <https://doi.org/10.1080/10720537.2014.938847>

Pontillo, M., De Crescenzo, F., Vicari, S., Pucciarini, M. L., Aversa, R., Santonastaso, O., & Armando, M. (2016). Cognitive behavioural therapy for auditory hallucinations in schizophrenia: A review. *World Journal of Psychiatry*, 6(3), 372–380. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i3.372> QDA Miner. (Version 5). (2016). Provalis Research.

Rus-Calafell, M., Garety, P., Sason, E., Craig, T. J. K., & Valmaggia, L. R. (2018). Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: A systematic review of its utility, acceptability and effectiveness. *Psychological Medicine*, 48(3), 362–391. <https://doi.org/10.1017/s0033291717001945>

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. *Psychological Medicine*, 16(4), 909–928. <https://doi.org/10.1017/S0033291700011910>

Seidlitz, L., & Diener, E. (1998). Sex differences in the recall of affective experiences. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(1), 262–271. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.74.1.262>

Smailes, D., Alderson-Day, B., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S., & Dodgson, G. (2015). Tailoring cognitive behavioral therapy to subtypes of voice-hearing. *Frontiers in Psychology*, 6, 1933–1933. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01933>

Thomas, N., Farhall, J., & Shawyer, F. (2015). Beliefs about voices and schemas about self and others in psychosis. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 43(2), 209–223. <https://doi.org/10.1017/s1352465813000817>

Ward, T., Rus-Calafell, M., Ramadhan, Z., Soumelidou, O., FornellsAmbrojo, M., Garety, P., & Craig, T. K. J. (2020). AVATAR therapy for distressing voices: A comprehensive account of therapeutic targets. *Schizophrenia Bulletin*, 46, 1038–1044. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa061>

Wombacher, K. (2017). Intercoder reliability techniques: Scott's Pi. In M. Allen (Ed.), *The SAGE Encyclopedia of communication research methods* (pp. 753–755). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.4135/9781483381411>

Figures and Tables

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics. N=18

	Mean/N	SD/%
Sociodemographic		
Age	46.1	12.4
Gender		
Male	12	33.3%
Female	6	66.7%
Ethnicity		
Caucasian	15	83.3%
Afro-American	1	5.6%
Latin American	1	5.6%
Other	1	5.6%
Civil status		
Single	13	72.2%
Divorced/separated	4	22.2%
In a relationship, without cohabitation	1	5.6%
Employment status		
Unemployed	13	72.2%
Employed	1	5.6%
Retired	4	22.2%
High school completion		
Completed	9	50.0%
Did not complete	9	50.0%
Years of education	12.8	4.2
Clinical		
Principal diagnosis		
Schizophrenia	15	83.3%
Schizoaffective disorder	3	16.7%
Antipsychotic medication		
Typical	3 ^a	16.7%
Atypical	17 ^a	94.4%
Clozapine	11 ^a	61.1%
Baseline clinical evaluation		
PANSS total score	80.8	13.3
Positive	19.7	4.0
Negative	18.5	4.7
General	42.6	7.1
PSYRATS-AVH total score	30.5	3.4
Distress	16.2	2.8
Frequency	6.7	1.7
QLESQ-SF total score	46.6	6.8

Abbreviations: SD, standard deviation; N/%, number/percentage of subjects; PANSS, positive and negative syndrome scale; PSYRATS-AVH, psychotic symptom rating scales, auditory verbal hallucinations subscale; QLESQ-SF, quality of life, enjoyment, and satisfaction questionnaire-short form.

^aTwo subjects (11.1%) were taking a combination of typical and atypical antipsychotics. None of them was taking clozapine.

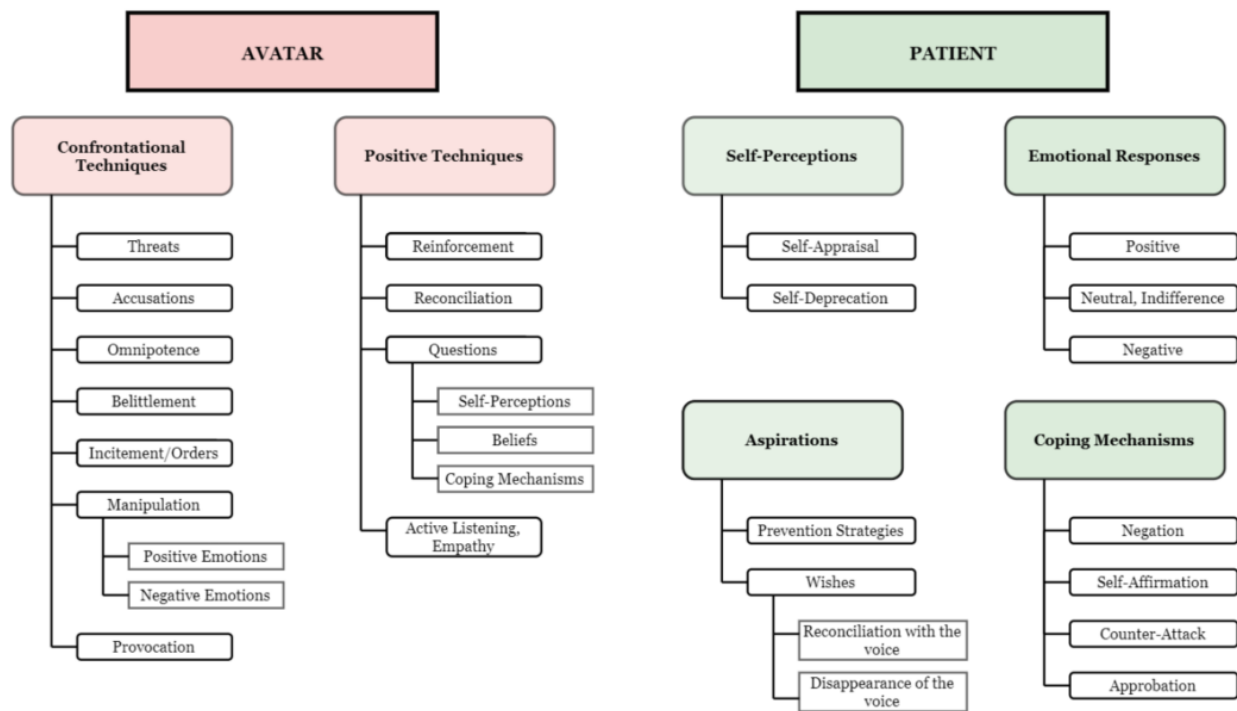


Figure 1. Theme grid representing part of the Avatar Therapy therapeutic process, which is the dialogue between the patient and the avatar

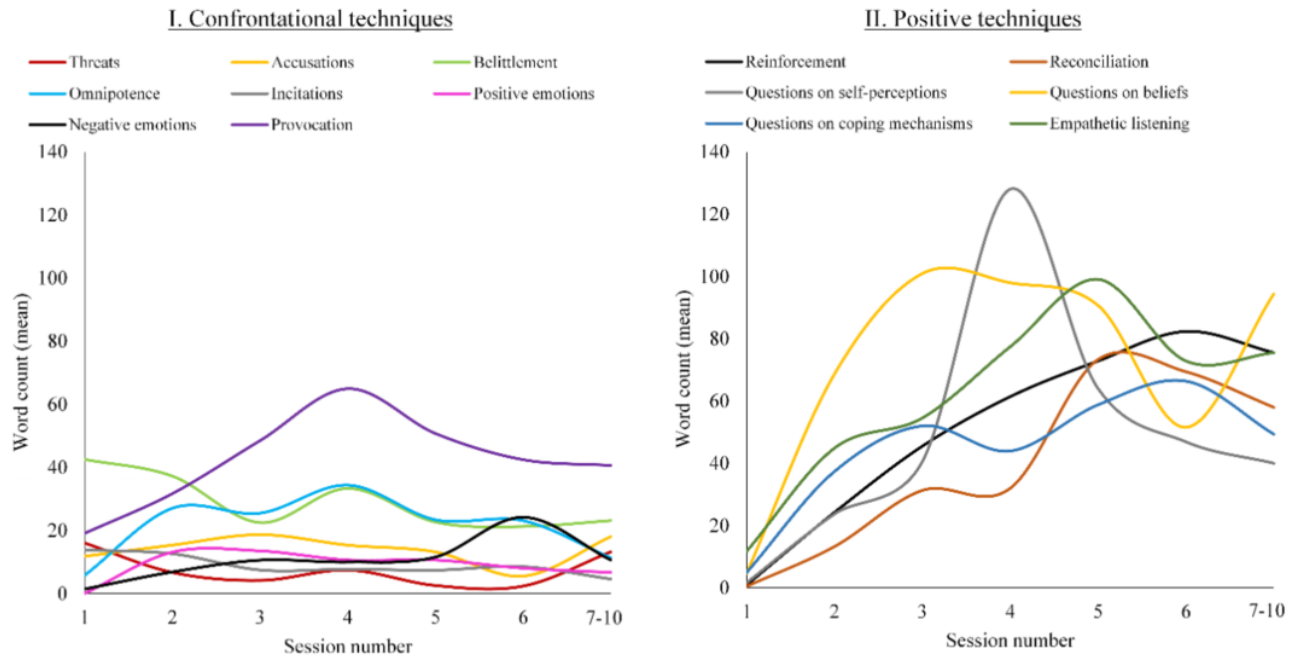


Figure 2. Evolution of themes associated to the avatar’s dialogue with patients through therapy sessions. N=125 transcripts of sessions from 18 patients’ therapies

Patient Themes

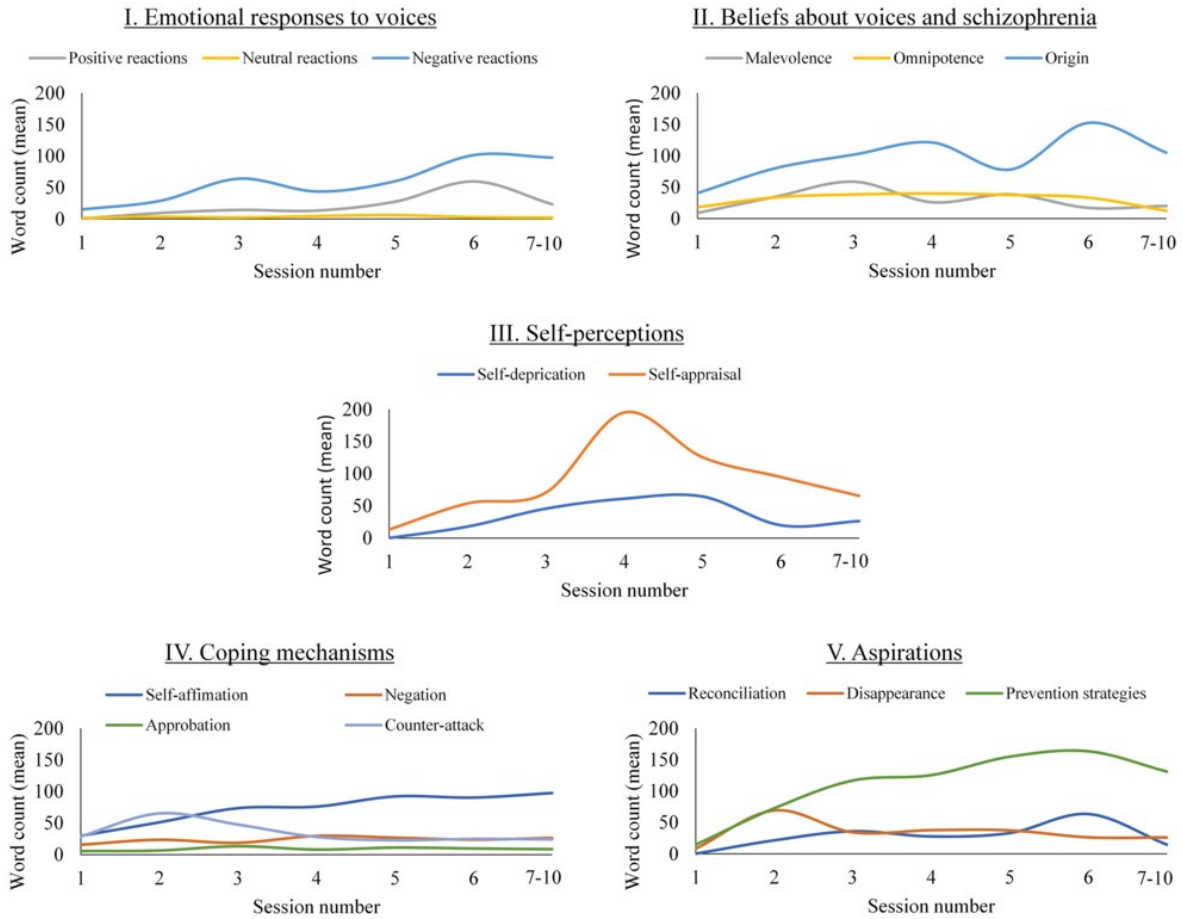


Figure 3. Evolution of themes associated to the patients’ dialogue with their avatar through therapy sessions. N=125 transcripts of sessions from 18 patients’ therapies

Table 2. Frequency matrix of the patients' response to the avatar

			Emotional response			Beliefs about voices and schizophrenia			
			Positive reactions	Neutral reactions	Negative reactions	Maliciousness	Omnipotence	Origin	
S1	Confrontational techniques	Threats			1.5			-0.2	
		Accusations			0.0		0.3		
		Belittlement			-1.9			-2.1	
		Omnipotence		2.7			0.8	-0.1	
		Incitations			0.9		0.2		
		Positive emotions							
		Negative emotions							
	Positive techniques	Provocation		0.9	-0.2			-0.6	0.6
		Reinforcement							
		Reconciliation							
		Q. on self-perceptions							
		Q. on beliefs					3.2	2.3	2.0
		Q. on coping mechanisms						3.2	
		Empathetic listening	4.0	2.7	0.5				-0.1
S2	Confrontational techniques	Threats		2.2	0.5		2.0	-0.5	
		Accusations		1.3			0.0		
		Belittlement		1.2	-1.5	-0.9			-2.7
		Omnipotence			0.6	-0.7	0.2	0.7	
		Incitations							
		Positive emotions			0.1	0.2		0.5	
		Negative emotions		2.0					0.1
	Positive techniques	Provocation		0.6	-1.0	-0.2	-0.8		-2.3
		Reinforcement	2.2		-0.7		-0.5		-0.9
		Reconciliation	0.8	1.7	0.1				
		Q. on self-perceptions		0.6					-2.2
		Q. on beliefs			0.3	1.3	0.2		11.6
		Q. on coping mechanisms	-0.5		-0.2	-0.7	-0.5		-2.0
		Empathetic listening	7.7	0.2	2.3	1.9	0.5		-2.3
S3	Confrontational techniques	Threats			0.8				
		Accusations			-0.6	-0.5	-0.1	-1.0	
		Belittlement					-0.5	-2.1	
		Omnipotence			0.1		2.6	-0.9	
		Incitations	1.3		0.2	0.3	0.7		
		Positive emotions				0.1		-0.8	
		Negative emotions			-0.3	-0.2		-1.2	
		Provocation	0.2		0.3	-1.0	-0.4	-2.0	

		Emotional response			Beliefs about voices and schizophrenia				
		Positive reactions	Neutral reactions	Negative reactions	Maliciousness	Omnipotence	Origin		
54	Positive techniques	Reinforcement	0.2		-1.3	0.4	-1.1		
		Reconciliation			-0.5	0.3			
	Confrontational techniques	Q. on self-perceptions			-1.1	-1.0		-2.9	
		Q. on beliefs		2.5	0.7	0.4	2.1	12.7	
		Q. on coping mechanisms			-2.0		-1.3	-2.2	
		Empathetic listening	6.7	2.7	1.4	0.3	-0.3	-2.9	
		Threats		5.1					
		Accusations		1.6			0.5	0.3	
	Confrontational techniques	Belittlement					-0.8		
		Omnipotence			-1.2		2.1	0.2	
		Incitations					0.7		
		Positive emotions							
		Negative emotions	1.1	3.9	0.2			0.4	
		Provocation	-0.8	-0.3	-1.4	0.7	0.9	-1.8	
Positive techniques		Reinforcement	0.5		-0.2	0.0		-2.6	
		Reconciliation	2.1	0.6	-0.2			-0.1	
55	Positive techniques	Q. on self-perceptions	-1.6	-1.0	-2.3		-1.9	-3.8	
		Q. on beliefs		1.5	-1.0	4.8	1.7	10.7	
	Confrontational techniques	Q. on coping mechanisms			-0.4		-1.0	-1.9	
		Empathetic listening	6.0	1.0	4.8	-0.4	-0.3	-1.6	
		Threats						0.3	
		Accusations	2.1	1.4				-0.8	
		Belittlement		0.5	-0.9	-0.3	-0.6	-1.2	
		Omnipotence		1.0	-1.0	0.1	1.7	0.6	
	Confrontational techniques	Incitations	0.0				0.2		
		Positive emotions	0.5		2.8		0.7		
		Negative emotions	0.1	1.4	-0.5	0.5	0.3	-0.8	
		Provocation	-0.7		0.0		0.1	-2.0	
		Positive techniques	Reinforcement	1.9	-0.4	-1.3	-0.1	-1.6	-2.5
			Reconciliation	-1.5	1.8	-0.7	1.6		-1.2
Confrontational techniques		Q. on self-perceptions	-0.9		-2.1		-1.1	-2.8	
		Q. on beliefs	-1.6		0.4	1.3	2.5	13.4	
	Q. on coping mechanisms			-0.3		-0.7	-2.3		
	Empathetic listening	4.9	0.8	4.3	0.8	-0.3	-1.2		
	Confrontational techniques	Threats						0.5	
		Accusations			0.2		0.9	(Cont.)	

		Emotional response			Beliefs about voices and schizophrenia			
		Positive reactions	Neutral reactions	Negative reactions	Maliciousness	Omnipotence	Origin	
S7-10	Positive techniques	Belittlement						
		Omnipotence			0.0	0.5	-0.1	
		Incitations			-0.1			
		Positive emotions			1.8			
		Negative emotions		9.9	-1.3	0.4		-0.4
		Provocation	-0.8	0.1	0.3		-0.4	-2.5
		Reinforcement	2.3	0.3		0.2		-2.6
		Reconciliation	-0.6		-1.4	0.7	-0.1	-2.1
		Q. on self-perceptions	-1.3	-0.2	-1.3			-3.0
		Q. on beliefs	-1.6	-0.2	-1.5		0.4	13.8
	Confrontational techniques	Q. on coping mechanisms	-1.8		-2.1	-0.4	0.7	-1.5
		Empathetic listening	6.1		4.8	0.3	-0.1	-1.2
		Threats		2.0	-0.3	0.4	1.1	-1.2
		Accusations			-1.3	1.2		-1.1
		Belittlement		1.0	-1.9	-0.4		
		Omnipotence			0.4			-0.6
		Incitations						
		Positive emotions			0.0			
		Negative emotions	1.3	2.3	1.5			-1.0
		Positive techniques	Provocation	0.0		-2.1	0.7	-0.1
Reinforcement	0.7		0.1	-1.2		0.7	-2.5	
Reconciliation	-0.1		0.3	-1.5	-1.2	1.1	-1.2	
Q. on self-perceptions	-1.3			-1.2			-1.4	
Q. on beliefs	-1.4		-0.3	-0.4	2.5	1.9	12.1	
Q. on coping mechanisms			0.4	-1.9			-2.4	
Empathetic listening	5.9		-0.1	3.9	-0.1	-0.8	-2.3	

Note. Z values are standardized measurements of the deviation from expected frequency. N = 125 transcripts of sessions from 18 patients' therapies. Statistically significant associations ($p < 0.05$) are presented in bold. Cells in green represent sequences occurring more often than expected, whereas cells in pink represent sequences occurring less often. Abbreviation: Q, question.

	Self-perceptions		Coping mechanisms				Aspirations		
	Self-deprecation	Self-appraisal	Self-affirmation	Negation	Counter-attack	Approbation	Reconciliation	Disappearance	Prevention strategies
S1			-1.0	0.4	1.3			0.1	1.1
			-0.7	0.9	2.0	1.4			
		0.2	-0.9	3.4	2.9	1.0		0.2	-1.4
			-0.2		0.6	2.2			
			0.0	3.8	-1.0	0.1			
						5.5			
		-0.5		1.3	0.4	-0.6	0.1		0.3
			1.4			1.2			
						3.9			
		6.8	4.6						
S2			-0.2	-0.2					
			0.3		0.2				1.4
			-0.2	-0.2		0.7			0.9
					2.6	4.6			
	0.4		1.1	5.6	-0.9	2.9			-0.2
	-0.8	0.4	-2.1	7.4	4.9	2.0		-1.8	-2.5
			-0.7	1.8	0.5	1.8		0.4	0.0
	0.2		1.6	4.1	1.4	1.3	0.1	-0.6	-0.6
		-0.3	0.5	-0.5	1.7	0.8	0.7	-0.6	
			0.8		0.7		2.4	2.2	
-0.3	-0.5	-0.2	2.4	4.1	1.5	-0.4	-1.8	-0.8	
2.0	0.6	4.8		-2.1		1.8	0.1	-1.5	
0.7	-0.4	1.8		-1.1		6.1	0.9		
0.7	12.1	3.0	-1.1	-2.0				-1.7	
-1.1	-0.9	-0.8	-1.5	-2.5		-1.2	-2.4	-2.4	
-0.6	-1.9	-1.3	-2.1	-2.6	-0.6	0.8	3.5	8.7	
-0.7	-0.3	0.5	-1.4	-1.1	-0.7	-0.8	-1.7	0.4	
S3			4.8		1.8				0.0
	1.2	-1.1	-0.6	5.0	0.4	1.6		-0.5	-0.9
			-0.6	5.7	1.8	9.0	-0.4		-1.2
	-1.0		0.5	3.7	2.7	2.9		-1.0	-1.7
			0.0	1.1	3.9	0.6			
			-0.3	3.7	1.5	2.8		1.2	
			5.9	-0.5	0.9	0.1		0.7	
	1.6	-1.6	0.1	3.5	0.8	2.8	-1.1	-1.6	-0.1

	Self-perceptions		Coping mechanisms			Aspirations			
	Self-deprecation	Self-appraisal	Self-affirmation	Negation	Counter-attack	Approbation	Reconciliation	Disappearance	Prevention strategies
S4	-1.1	4.2	6.6		-2.2		-1.7	-0.2	-1.6
	-1.0	-1.2	-1.2		-0.5	-0.7	12.1	2.8	-0.9
	6.4	12.7	-2.1	-1.0		-1.2			-0.7
	-2.3	-1.9	-2.1	-2.0	-1.5	-0.4	-1.8	-2.4	-3.2
	-1.4	-2.7	0.8	-1.1	-1.4		0.3	3.1	10.1
	0.4	-1.8	-0.3	-0.8	-1.1		2.4	-0.2	0.9
		-0.9	-0.4		5.3	1.3			0.1
		-1.6	0.4	4.8	1.4				
	-1.5	-0.9	-0.6	7.7	3.8	3.8	-0.9		-1.1
			0.0	5.3	0.2	4.8	-0.8	1.6	-0.5
			0.7	6.2	0.4	0.8			-0.3
	-0.1		0.4	3.1	2.6	2.1	0.4	0.3	-0.4
			2.7				3.1		-0.4
	0.4	-2.1	-0.1	4.8	0.3			3.9	-1.9
	-0.2	2.3	5.7	-2.7		-0.7	0.1	0.2	-1.4
	-2.7	-1.3	-0.9			14.5	0.8	-0.4	
	5.4	16.3	-3.5	-4.0	-1.7	-2.1		-3.6	
	-1.2	-5.5	-0.3	-0.1	-1.5	1.7	-0.7	-2.2	-2.3
	-1.7	-3.2	-0.3	-1.7	-1.3		0.2	1.6	13.8
S5	1.3	-1.1	2.3	-2.5	-1.7	-1.0		-1.2	-1.0
			0.7	1.9	3.0		0.9		
			-1.6	3.4	0.0	11.4			-1.4
	0.0	-1.1	-1.5	7.8	1.4	1.7		0.0	-0.8
			-1.6	4.3	4.0	1.4	-0.6	-0.3	-1.3
			-0.4	9.7	0.0	0.6			-0.8
	0.5		0.4	-0.1	3.1			0.5	
		-1.2	2.0	1.1	1.2			0.1	-0.7
	-1.3	-1.5	1.9	2.7	1.6	2.3	-1.6	1.6	-0.7
	-1.3	0.7	8.3		-1.3		-1.7	0.5	-1.2
			-0.8		-0.4		16.6	2.2	-1.4
		5.2	14.5	-1.5	-2.0				-3.6
	-0.2	-3.2	-2.4	-0.9	-1.1	0.5	-1.5		-2.7
		-2.8	-1.3	-2.3	-0.9		-0.3	0.7	12.6
	0.2	-0.5	1.0	-1.7	-0.6		-1.5	-0.2	-2.6

	Self-perceptions		Coping mechanisms				Aspirations		
	Self-deprecation	Self-appraisal	Self-affirmation	Negation	Counter-attack	Approbation	Reconciliation	Disappearance	Prevention strategies
56			-0.2		1.3	2.7			1.6
	1.2			6.6		1.7	0.0		
	0.8	-1.8	-0.3	12.9	-0.1	1.4	-1.4		-0.1
			-0.3	3.7	0.6	6.0	-1.4	-0.4	0.4
			0.6	6.9	1.5	1.4			
	1.6		0.1	3.6		2.1			
			1.2	-0.4	7.1	0.2	-1.5	0.3	-2.1
	0.0	-1.6	4.1	0.3	1.7	0.5	-0.9	0.8	-1.5
	-0.2	1.1	8.1	-1.6	-2.2		-1.4	-0.3	-2.1
	-0.2		-1.4	-0.9	-0.7	0.3	12.3	1.0	-1.3
	1.5	18.6	-1.4						-2.9
	-0.3	-0.8	-2.4	-1.5	-0.9	0.2	-2.2		-1.8
	-0.5	-1.7	0.1	-2.1	-1.5	0.1	0.5	1.7	7.2
	-0.1	-3.2	0.5	-1.5	-0.9		0.1	0.4	-2.2
57-10		-0.7	0.1	0.8	5.6	1.6		0.0	
			-1.5	7.5	-0.2	6.3			-1.3
	-0.6	-1.1	-2.3	11.7	2.3	3.7	-0.7		-1.7
			0.1	0.8	0.1	2.8	1.2	0.0	0.4
			-1.2	8.8		2.5	0.7		
	1.1		2.4		1.1		1.0		-0.4
			1.7			1.9	0.3	0.2	-1.2
	-0.4	-0.8	1.5	3.0	2.7	1.2			1.2
	-1.3	0.4	7.4	-2.7	-1.3	-1.5	-0.4	-0.3	-0.7
	-0.9	-2.7	-0.5	0.2	0.1		12.9	2.7	-2.2
	4.8	9.4	-0.5	-1.9		1.7			-1.2
	-0.2	-1.1	-2.5	-1.4	-0.7	-2.0		-2.5	-2.8
	-0.7	-2.5	0.8	-2.1	-1.4	-0.5	-0.8	1.0	10.0
	0.4	-0.3	-1.0	-2.4	-1.5	-1.6	-1.5	2.0	0.1

Note. Z values are standardized measurements of the deviation from expected frequency. N = 125 transcripts of sessions from 18 patients' therapies. Statistically significant associations ($p < 0.05$) are presented in bold. Cells in green represent sequences occurring more often than expected, whereas cells in pink represent sequences occurring less often. Abbreviation: Q, question.

Table 3. Coding agreement for the avatar's and patients' themes and subthemes

Themes & Subthemes	M.B. vs L.D. (N = 51)		M.B. vs A.M. (N = 28)	
	% agreement	Scott's pi	% agreement	Scott's pi
Avatar				
I. Confrontational techniques	92.1	0.787	93.5	0.842
Threats	99.8	0.856	99.5	0.928
Accusations	98.8	0.439	98.7	0.542
Omnipotence	97.5	0.665	98.5	0.815
Belittlement	97.9	0.796	98.7	0.881
Incitements/orders	99.4	0.497	99.2	0.853
Manipulation				
Positive emotions	99.0	0.680	99.5	0.883
Negative emotions	98.5	0.745	99.8	0.927
Provocation	93.4	0.490	93.1	0.529
II. Positive techniques	92.8	0.856	93.6	0.872
Reinforcement	95.9	0.764	97.2	0.842
Reconciliation	97.4	0.641	99.0	0.620
Questions				
Self-perceptions	95.3	0.743	97.6	0.836
Beliefs about voices	95.1	0.640	95.3	0.713
Coping mechanisms	96.7	0.685	96.7	0.718
Empathetic listening	91.6	0.623	92.3	0.723
Patient				
I. Emotional response	95.7	0.649	96.4	0.682
Positive reaction	98.7	0.680	98.7	0.674
Neutral/indifferent reaction	99.4	0.562	98.8	0.212
Negative reaction	97.4	0.659	98.8	0.811
II. Beliefs about voices and schizophrenia	93.6	0.641	95.0	0.720
Malevolence	98.2	0.678	98.5	0.501
Omnipotence	98.5	0.508	98.3	0.639
Origin	95.9	0.570	95.6	0.698
III. Self-perceptions	92.9	0.604	95.9	0.776
Self-appraisal	95.3	0.621	96.5	0.788
Self-deprecation	97.5	0.627	99.2	0.712
IV. Coping mechanisms	84.2	0.524	88.8	0.692
Negation	95.8	0.587	96.0	0.740
Self-affirmation	89.7	0.250	90.4	0.469
Counter-attack	96.1	0.548	97.0	0.507
Approbation	96.5	0.230	98.7	0.548
V. Aspirations	93.8	0.740	95.7	0.829
Prevention strategies	96.4	0.725	96.5	0.797
Reconciliation	98.2	0.610	99.7	0.623
Disappearance	98.0	0.766	98.8	0.866
Total agreement				
Total agreement by annotators	96.9	0.468	97.5	0.588
Agreement by annotators, key themes only	91.5	0.623	93.5	0.720
Total agreement between the 3 annotators	97.1	0.514		
Agreement on key themes only	92.2	0.660		

Note: N = 79 transcripts from 12 patients' therapies.

Chapitre 4 – DISCUSSION

Synthèse des principaux résultats

L'objectif de cette thèse était d'évaluer l'efficacité d'une psychothérapie basée sur la RV, intitulé la TA/TRV, ainsi que les thèmes abordés durant et après celle-ci. Pour arriver à cette fin, diverses approches, autant quantitatives que qualitatives, ont été utilisées et les travaux (études 1 à 9) ont été présentés en fonction des 4 sections correspondantes. En premier lieu, les deux recensions des écrits, soit les études 1 et 2, ont montré que les psychothérapies basées sur la RV peuvent avoir des effets positifs autant dans le traitement des troubles psychiatriques, notamment les troubles anxieux, que pour d'autres symptômes axés sur les émotions et sur les symptômes psychotiques. En second lieu, l'essai randomisé comparant la TA/TRV à la TCC (étude 3) a montré des améliorations plus prononcées, qui se sont maintenues dans le temps, pour la TA/TRV par rapport à la TCC sur plusieurs sphères incluant les symptômes hallucinatoires, les symptômes affectifs et la qualité de vie. De plus, l'étude 4 a permis de montrer les bénéfices complémentaires de suivre une thérapie combinée incluant la TCC et la TA/VRT (TCC+TA/TRV). En troisième lieu, les études 5 et 6 ont illustré précisément les bienfaits de la TA/TRV, non seulement sur la symptomatologie, mais aussi sur la qualité de vie, à travers 2 études de cas. En quatrième lieu, l'étude 7, en complémentarité aux résultats des études précédentes, a permis d'identifier plusieurs sphères de vie qui ont été davantage améliorées chez les patients à l'aide de la TA/TRV. Or, suite à tous les bienfaits de cette nouvelle intervention rapportés dans les études précédentes, les études 8 et 9 ont fait émerger divers processus thérapeutiques potentiels de la TA/TRV.

i. Quelles sont les preuves que la RV a des effets thérapeutiques en psychiatrie?

Données méta-analytiques sur l'efficacité de la RV pour le traitement des troubles mentaux

L'étude 1 visait à résumer l'état actuel des preuves sur l'efficacité des interventions basées sur la RV pour les troubles psychiatriques en évaluant les données fournies par les études méta-analytiques. Le cumul des preuves sur divers troubles anxieux et troubles de stress post-traumatique a montré que les interventions basées sur la RV présentaient des effets globaux modérés à larges

par rapport aux groupes témoins inactifs. Cependant, il n'y avait globalement aucune différence significative par rapport aux approches basées sur des preuves standard en post-traitement, à l'exception des différences significatives avec les interventions standards basées sur des preuves ($g = 0,353$ en faveur de la RV) pour l'aviophobie. Avec des preuves limitées de la supériorité de l'une sur l'autre, ces résultats suggèrent que les thérapies basées sur la RV et les thérapies standard basées sur des preuves sont aussi efficaces pour les troubles liés à l'anxiété après le traitement. De plus, bien que les résultats puissent ne pas être différents entre les interventions à court terme, des données préliminaires sur l'aviophobie et le trouble panique ont mis en évidence que les effets de la RV semblent se maintenir dans le temps et que les sujets peuvent s'en tirer mieux à long terme comparativement aux groupes témoins actifs. Cela suggère que bien que les effets des traitements conventionnels diminuent dans le temps, les effets de la RV semblent se maintenir, conduisant à des résultats positifs plus durables. Ces résultats peuvent s'expliquer par les avantages de la RV par rapport aux interventions classiques et aux interventions in vivo basées sur l'exposition, étant donné que l'approche est plus flexible et personnalisée. De plus, le thérapeute peut mieux contrôler le contenu de l'exposition (ex., la turbulence dans l'exposition de l'aviophobie), le rythme d'exposition et la répétition des scénarios (Botella et coll., 2017; Emmelkamp, 2005; Krijn et coll., 2007).

Les interventions basées sur la RV se sont également révélées prometteuses dans le traitement d'autres troubles tel qu'illustré dans l'étude 1. Premièrement, bien qu'il n'y ait que quelques interventions de RV qui ont été développées spécifiquement pour les personnes souffrant de troubles de l'humeur (Gould et coll., 2001; Shah et coll., 2015), les thérapies basées sur la RV se sont avérées efficaces à court terme pour réduire les symptômes dépressifs comorbides aux troubles liés à l'anxiété. Deuxièmement, les troubles neurocognitifs semblent bénéficier des interventions basées sur la RV avec des effets de petite magnitude sur les résultats cliniques tels que la cognition et les émotions. L'interaction fournie dans les environnements RV peut donc améliorer le bien-être, les fonctions routinières et la cognition chez les patients atteints de troubles cognitifs en les stimulant. Cependant, nous ne savons pas si ces interventions basées sur la RV allaient mieux performer que les traitements conventionnels pour cette population. En ce qui concerne l'autisme, étant donné les déficiences fondamentales en termes de communication et d'interactions sociales, il a été avancé que la RV pourrait avoir un potentiel thérapeutique en permettant de créer des scénarios sociaux hautement contrôlés, permettant aux patients de répéter les interactions/réponses (Parsons, 2016). Cependant, aucun soutien n'a été observé pour l'efficacité de la RV pour les

troubles neurodéveloppementaux sur l'entraînement aux compétences sociales, cela étant basé sur des études limitées de faible qualité (Parsons, 2016). De même, des environnements en RV ont été créés pour permettre aux patients atteints de schizophrénie d'apprendre à exécuter les tâches quotidiennes, notamment en ce qui concerne le suivi du traitement et la prise de médicaments. Cependant, la méta-analyse récupérée pour l'observance chez les patients atteints de schizophrénie n'a montré aucun effet significatif, mais cela était fondé sur des études de faible qualité (Valimaki et coll., 2014).

Comme observé, les méta-analyses constituent un outil utile pour fournir un aperçu global des avantages des interventions utilisant la RV pour les patients atteints de troubles psychiatriques. La qualité des preuves a été évaluée comme étant assez variable, allant de qualité très faible à modérée. Plusieurs raisons expliquent la moindre qualité des preuves. Premièrement, de nombreuses méta-analyses incluaient un nombre limité d'ECR dans leurs analyses, qui ne comprenaient également pas d'échantillons de grande taille. Des méta-analyses avec un plus grand nombre d'essais randomisés ont été fournies pour l'aviophobie (Cardoş et coll., 2017), le trouble de stress post-traumatique (Deng et coll., 2019) et les symptômes dépressifs (Fodor et coll., 2018). Parmi ces méta-analyses, Cardoş et coll. (2017) ont mené des analyses avec modérateurs et ont observé que la qualité des ECR était un modérateur significatif; les essais de qualité inférieure produisant des tailles d'effet plus importants. Bien que peu d'auteurs aient souligné cette préoccupation, cela reste important à considérer, car un ECR avec des problèmes méthodologiques, tels que l'absence d'évaluation en aveugle, est insuffisant pour créer une pratique fondée sur des preuves. Ainsi, la qualité des études doit être prise en compte pour comprendre l'efficacité des interventions. Deuxièmement, pour certains troubles psychiatriques tels que l'autisme, les troubles cognitifs légers et la démence, aucune analyse n'a été menée pour évaluer les effets à long terme et comparer les interventions basées sur la RV avec des groupes témoins actifs. De plus, les résultats étaient moins bien définis dans ces deux troubles. Troisièmement, lorsqu'ils étaient rapportés, les résultats affichaient souvent une hétérogénéité modérée à élevée, ce qui peut suggérer la présence de sous-groupes de patients qui pourraient mieux répondre à la RV que d'autres. Malheureusement, la plupart des méta-analyses n'ont pas rapporté s'il y avait ou non la présence d'hétérogénéité. Enfin, bien que plusieurs méta-analyses n'aient pas rapporté s'il y avait ou non la présence de biais de publication, plusieurs ayant rapporté ce paramètre ont noté la présence de biais de publication, ce qui peut suggérer la possibilité de surestimer ou de sous-estimer les résultats. Cela renforce

l'importance d'enregistrer les études menées à priori. Dans les études d'efficacité ci-dessus, certains aspects clés demeurent encore à être approfondis. La recherche reste généralement limitée par le petit nombre d'études, les petits échantillons, le manque de groupes de contrôle actif (principalement des interventions standard fondées sur des preuves) et le manque de suivi à long terme. En ce sens, des recherches futures utilisant une méthodologie plus solide (ex., des ECR en simple aveugle avec de grands échantillons) sont nécessaires pour déterminer si les approches basées sur la VR offrent des avantages supplémentaires par rapport aux traitements standards et si ces effets se maintiennent dans le temps. Avec l'essor de la médecine personnalisée, les futures recherches dans le domaine devraient être encouragées pour mieux comprendre les facteurs pouvant jouer un rôle dans les résultats de la RV et aider à expliquer les différents effets du traitement. Ces facteurs peuvent inclure les caractéristiques du patient (ex., l'âge, le sexe et les traits de personnalité) et la gravité du trouble (ex., les comorbidités, la résistance au traitement) ; certains patients peuvent en effet être plus susceptibles de mieux répondre aux approches basées sur la VR. Par exemple, une méta-analyse de Cardoso et coll. (2017) sur les symptômes de l'aviophobie a révélé que l'âge des participants était un modérateur significatif, expliquant en partie la différence d'efficacité des interventions basées sur la RV après le traitement, avec des effets plus importants chez les individus plus jeunes. De plus, la conception des environnements virtuels et l'approche liée à l'exposition de la thérapie peuvent avoir un rôle dans le résultat thérapeutique, ce qui justifie une enquête plus approfondie de ces aspects. Par conséquent, il peut être suggéré que les patients qui ressentent que le paradigme de la RV est réaliste (ex., un niveau d'immersion et un sentiment de présence plus élevés) vont être plus susceptibles de mieux répondre à l'intervention (Fodor et coll., 2018; Maples-Keller et coll., 2017). Cela peut être possible avec l'utilisation de technologies plus récentes, plus immersives et proches du monde réel. Un engagement amélioré avec l'environnement virtuel, avec l'inclusion d'interactions sociales dynamiques via des avatars personnalisés, peut également jouer un rôle dans l'efficacité de l'intervention et renforcer le sentiment de présence et d'immersion (Hone-Blanchet et coll., 2014). Ces interactions dynamiques peuvent permettre aux patients de s'engager dans l'environnement en RV d'une manière plus naturaliste et intuitive (Anderson et coll., 2001; Rizzo et coll., 1997). Il est à noter que le sentiment d'immersion peut être augmenté en incorporant des sens autres que la vision dans l'environnement VR, tels que l'ouïe et l'odorat. Des études supplémentaires seront nécessaires pour évaluer les effets de ces facteurs afin d'améliorer éventuellement l'efficacité des traitements basés sur la RV.

En revanche, de nombreux symptômes et troubles psychiatriques pouvant être traités par des interventions basées sur la RV n'ont pas été examinés par une approche méta-analytique. En temps que premier domaine d'intérêt, les interventions psychologiques traditionnelles dans le domaine de la toxicomanie enseignent généralement aux individus de nouvelles compétences pour éviter les situations à haut risque, de refuser les offres de prises de substances et, finalement, de mieux faire face aux envies de fumer liées aux signaux et au stress. Cependant, ces traitements conventionnels, tels que la thérapie par exposition à des signaux imaginaires (« *imaginal cue exposure therapy* »), ont fourni des résultats mitigés (Carroll et Onken, 2005; Conklin et Tiffany, 2002; Jhanjee, 2014; McHugh et coll., 2010), qui peuvent être améliorés en utilisant la RV (Hone-Blanchet et coll., 2014). La technologie en RV peut améliorer l'efficacité des traitements standards en raison de sa capacité à induire une plus grande envie (« *craving* ») subjective et physiologique, ce qui peut inciter à la généralisation des effets du traitement aux activités quotidiennes réelles (Lee et coll., 2007). Une quantité limitée de recherches a été menée à ce jour sur l'efficacité des approches d'exposition basées sur la RV pour la toxicomanie, qui visent à éteindre l'envie de consommer et à prévenir les rechutes. Des résultats prometteurs à partir de rapports de cas et de petits essais sur les résultats subjectifs et physiologiques sont disponibles pour la nicotine (Choi et coll., 2011; Park et coll., 2014; Pericot-Valverde et coll., 2012), les troubles liés à la consommation d'alcool (Lee et coll., 2007; Lee et coll., 2009; Son et coll., 2015) et le jeu pathologique (Bouchard et coll., 2017).

De plus, la recherche sur les traitements des troubles alimentaires a mis en parallèle les méthodes utilisées dans le traitement de la dépendance et les a adaptées aux signaux alimentaires et aux paramètres environnementaux clés des comportements alimentaires (Bordnick et coll., 2011). Ces interventions visaient à améliorer les troubles alimentaires, avec des résultats tels que l'envie de manger, la reprise de poids et les habitudes alimentaires (Clus et coll., 2018; de Carvalho et coll., 2017; Gutierrez-Maldonado et coll., 2016; Manzoni et coll., 2016).

Par ailleurs, bien que nous n'ayons récupéré qu'une seule méta-analyse sur l'observance pour la schizophrénie (Valimaki et coll., 2014) au moment de notre recherche systématique initiale, il y a eu une émergence dans le traitement de la RV pour d'autres symptômes tels que les symptômes positifs de la psychose (ex., hallucinations verbales auditives). Ces thérapies ont montré des avantages importants dans la symptomatologie psychotique, avec des effets notables observés à la fois pour les délires et les hallucinations auditives verbales dans plusieurs essais (Craig et coll.,

2018; du Sert et coll., 2018; Freeman et coll., 2016; Leff et coll., 2013). Enfin, la RV peut montrer un potentiel pour le traitement de comportements plus déviants tels que les issues associées à la violence dans des échantillons psychiatriques. La RV peut apporter une solution aux lacunes des interventions conventionnelles contre la violence (ex., les cliniciens ne peuvent éthiquement pas mettre des détenues dans des situations à haut risque) en permettant aux individus d'être en immersion dans des situations virtuelle similaires à la vie réelle entièrement sous le contrôle du thérapeute (Hubal et coll., 2008; Rovira et coll., 2009). Ces résultats seront discutés dans le cadre de la prochaine partie. Jusqu'à présent, la recherche clinique avec le développement de nouvelles interventions basées sur la RV pourrait apporter une contribution importante aux soins des patients (Maples-Keller et coll., 2017), principalement lorsque les interventions traditionnelles peuvent être plus limitées ou ne peuvent pas être menées. Bien qu'aucune preuve méta-analytique n'était disponible pour les troubles mentionnés ci-dessus au moment de notre recherche systématique, il existe des données préliminaires pour l'utilisation d'interventions basées sur la RV pour améliorer le traitement d'autres symptômes, qui a été mis en évidence avec l'étude 2.

Recension des écrits sur l'efficacité des thérapies basées sur la RV pour l'agressivité chez les personnes atteintes de psychose

L'étude 2 visait à étudier l'état actuel des connaissances concernant le traitement des symptômes liés à l'agression à l'aide de la RV. Il existe un nombre limité de paradigmes en RV pour traiter les individus à risque. Les études préliminaires dans des populations autres que la schizophrénie ont montré des réductions en lien avec la colère et l'impulsivité, des améliorations des capacités de résolution des conflits ainsi que des niveaux d'empathie et des diminutions en termes d'agressivité. Particulièrement liées aux interventions basées sur la RV pour le traitement de la schizophrénie, des réductions au sein des délires et des hallucinations auditives ont été trouvées, bien que leurs associations avec la violence soient inconnues, puisque cette issue n'a pas été mesurée.

Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à déterminer l'application possible des interventions basées sur la RV pour la gestion de la violence chez les jeunes atteints de schizophrénie. Étant donné que les personnes atteintes de schizophrénie sont affectées par une panoplie de symptômes, nous avons étudié d'autres troubles psychiatriques partageant une symptomatologie commune, et en particulier des symptômes trans-diagnostiques tels que des

difficultés à réguler un affect négatif fort, le manque de compétences nécessaires pour résoudre des problèmes et le manque d'empathie envers les autres. Les thérapies à base de RV s'attaquant à ces importants facteurs de risque de la violence pourraient être incluses dans les futures thérapies pour les jeunes à risque de violence et atteints de psychose. De plus, bien que bon nombre de ces interventions basées sur la RV utilisent des scénarios fixes, EMMA's World (Baños et coll., 2011) et VRAPT (Tuente et coll., 2018) mettent en évidence l'avenir des thérapies personnalisées pour la gestion de la violence. Au-delà des facteurs de risque connus de violence pouvant être ciblés dans les populations à risque, la schizophrénie est également particulièrement affectée par des facteurs de risque spécifiques tels que la présence de symptômes psychotiques (Bo et coll., 2011; Fazel et coll., 2009). Pour le moment, il existe des thérapies VR spécifiques aux symptômes dans la schizophrénie pour les délires de persécution et les hallucinations verbales auditives tel que précisé auparavant (Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Freeman et coll., 2016; Leff et coll., 2013). Nous pouvons supposer que le traitement de ces symptômes psychotiques pourrait aider à réduire la violence, quoique de manière indirecte. D'autres études seront nécessaires dans ce domaine pour élucider si la réduction des symptômes psychotiques suite à ces interventions innovateurs entraînera parallèlement une réduction de la violence.

De nouvelles approches en RV adaptées aux patients qui vont au-delà de l'approche *one size fits all* seront donc nécessaires pour réduire les comportements violents chez les personnes à risque, tout en réduisant la symptomatologie psychotique et d'autres symptômes trans-diagnostiques (ex., la colère). Une telle approche holistique pourra être plus inclusive des difficultés qui doivent être traitées chez les personnes à risque de violence et atteints de schizophrénie. Dans l'ensemble, les études actuelles suggèrent qu'une thérapie immersive à base de RV en combinant des éléments de la TA/TRV (Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013) pour la réduction des symptômes hallucinatoires avec une exposition à des situations à risque qui peuvent déclencher une menace perçue ainsi que permettre l'entraînement aux compétences (Baños et coll., 2011; Beidel, Frueh, et coll., 2017; Beidel, Stout, et coll., 2017; Difede et coll., 2014; Tuente et coll., 2018; Zinzow et coll., 2018) utilisé pour gérer les émotions négatives, l'impulsivité et la violence devraient être les prochaines étapes. Plus précisément, de telles thérapies en RV permettront aux jeunes à risque de violence d'acquérir et de mettre en pratique des compétences pertinentes en temps réel avec le thérapeute afin de réduire la violence. De plus, il a été proposé que l'utilisation de systèmes de RV plus immersifs, tels qu'un visiocasque (« *Head-mounted display* ») de haute

qualité au lieu d'un système moins immersif (ex., un écran d'ordinateur), conduirait à des niveaux de présence plus élevés et suscitera des niveaux plus élevés d'émotions, qui sont des composants nécessaires pour une meilleure efficacité du traitement (Diemer, Alpers, Peperkorn, Shiban et Muhlberger, 2015).

En raison des étapes préliminaires de la RV en tant que traitement d'issues parallèles à aux comportements agressifs, les études identifiées ont montré de nombreuses lacunes méthodologiques, notamment en ce qui concerne la petite taille des échantillons, le manque de périodes de suivi et le manque de prise en compte des facteurs confondants (Maples-Keller et coll., 2017). Par exemple, les personnes sous psychotropes tout en étant traitées avec la RV pourraient être un facteur de confusion important. En effet, les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques tels que le trouble du stress post-traumatique sont souvent sous psychotropes, ce qui pourrait avoir un effet sur l'intervention s'il n'est pas contrôlé dans l'étude. Dans les études qui ont précisé que les participants prenaient des médicaments psychotropes (Beidel, Frueh, et coll., 2017; Beidel, Stout, et coll., 2017; Craig et coll., 2018; Difede et coll., 2014; Leff et coll., 2013), les participants devaient être sous médicaments stables tout au long de l'intervention; il est donc peu probable que les médicaments aient eu un impact sur les résultats. De plus, ces résultats doivent être pris avec précaution, car les études ont toutes évalué un type d'intervention différent avec une composante de RV, la RV n'étant pas nécessairement la partie principale de l'intervention. De plus, en dehors du protocole de Tuentje et coll. (2018) visant à évaluer plusieurs mesures liées à la violence, les études ont évalué un type d'issues liées à l'agressivité (ex., uniquement la colère, uniquement l'impulsivité). Toutefois, ces mesures ne sont pas indépendantes les unes des autres ; par exemple, la gestion de la colère peut entraîner une réduction de l'impulsivité. Les études futures devraient inclure davantage de mesures des résultats de la violence et en particulier des échelles d'évaluation des risques (ex., HCR-20 (Douglas et coll., 2005)). Les processus impliqués dans les thérapies basées sur la RV restent relativement inexplorés et les études n'ont généralement pas vérifié comment les résultats se traduisent dans des situations de la vie réelle. Enfin, il n'est pas possible de déterminer si les interventions dans d'autres populations à risque peuvent effectivement être appliquées aux patients avec un diagnostic de schizophrénie, même si des facteurs de risque communs et symptômes trans-diagnostiques, tels que la régulation des émotions, sont ciblés. Des études futures adaptant l'essence de ces

interventions à base de RV dans la schizophrénie devraient être menées pour vérifier l'efficacité d'interventions spécifiques et non-spécifiques pour réduire les issues associées à l'agressivité.

→ Conclusion de la section

Ces 2 recensions systématiques des écrits ont montré que la RV offre des opportunités d'aller au-delà des interventions traditionnelles et permet d'adapter les approches à chaque individu, améliorant ainsi éventuellement l'efficacité et le maintien des compétences. Avec des preuves de qualité variable, les articles méta-analytiques suggèrent des résultats positifs dans le traitement par RV des troubles psychiatriques, principalement des troubles liés à l'anxiété. Les interventions basées sur la RV sont meilleures que les contrôles inactifs et montrent généralement des effets similaires par rapport aux approches fondées sur des preuves pour ces troubles. Les résultats préliminaires suggèrent également que les effets de la RV peuvent être plus durables. De plus, la RV a montré son efficacité pour le traitement des symptômes dépressifs et des troubles neurocognitifs. Cependant, le soutien empirique est faible quant à l'utilisation de la RV dans le traitement des compétences sociales pour l'autisme et de l'observance dans la schizophrénie. Il existe également de nombreuses études sur la RV qui n'ont pas été incluses dans les méta-analyses ciblant d'autres symptômes et troubles psychiatriques (ex., symptômes psychotiques, symptômes liés à l'agressivité); celles-ci ont également montré des résultats préliminaires bénéfiques. Néanmoins, davantage de recherches seront nécessaires dans le domaine de la psychiatrie pour établir des preuves de haute qualité avec l'utilisation de preuves provenant d'ECR bien conçus comprenant de grands échantillons. Comme les traitements RV actuels n'ont pas clairement montré leur supériorité par rapport aux traitements conventionnels, les futures interventions basées sur la RV devraient se concentrer sur le développement d'approches innovantes pour les symptômes complexes et résistants aux traitements qui sont difficiles à traiter avec un traitement traditionnel.

ii. Quelle est l'efficacité de la TA/TRV?

Effacité de la TA/TRV en comparaison à la TCC

Avec l'essor de la RV en psychothérapie pour améliorer les approches conventionnelles, l'étude 3, soit un essai comparatif randomisé, visait à comparer l'efficacité d'un traitement innovant utilisant

la RV (TA/TRV) à notre TCC adaptée pour les HAV chez les patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements. Les deux thérapies de neuf semaines se sont avérées faisables et acceptables pour les patients sans qu'aucun événement indésirable majeur n'ait été attribué à l'une des interventions. Les taux d'abandon, bien que légèrement plus élevés pour la TA/TRV, étaient similaires à celle d'autres interventions psychosociales (Villeneuve et coll., 2010). De plus, les deux interventions se sont avérées efficaces et ont entraîné des améliorations notables de la symptomatologie pour les patients présentant des symptômes persistants qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur. Il s'agit d'une trouvaille importante, car environ la moitié des patients étaient considérés comme ultra-résistants et se sont vu prescrire de la clozapine.

En ce qui concerne les résultats clés, nous avons montré que la TA/TRV et la TCC réduisaient les HAV globale à court terme, y compris la détresse et la fréquence associées. Bien que nos résultats n'aient pas montré de supériorité statistiquement significative de la TA/TRV sur la TCC, la TA/TRV a obtenu des effets plus importants, en particulier sur la sévérité des HAV totale ($d=1,080$), la détresse liée aux voix ($d=0,998$) et leur fréquence ($d=0,701$). Ces effets sont de la même magnitude que ceux observés dans les essais antérieurs sur les thérapies en RV pour les HAV (Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013), qui étaient également de grande envergure. De façon marquée, les effets se sont maintenus jusqu'à notre suivi d'un an. Ces résultats, bien que non significatifs, suggèrent que les thérapies basées sur la RV pour les voix peuvent potentiellement atteindre une plus grande efficacité sur les HAV par rapport aux effets faibles à modérés qui ont été observés dans les articles scientifiques sur la TCC générique pour la psychose, ce qui est corroboré par l'effet modéré de notre TCC pour les voix ($d=0,555$). De plus, la TCC n'est généralement pas destinée à réduire la fréquence des voix comme ceci a été le cas pour la TA/TRV, mais plutôt à changer les croyances des patients envers leur voix (Smailes et coll., 2015). Dans cet essai, la TCC a montré des effets non significatifs de magnitude modérée concernant les croyances globales sur les voix et sur les voix persécutrices ($d=0,488$ et $d=0,382$). Les effets pourraient avoir été significatifs dans cet essai si nous avions un échantillon plus grand (par manque de puissance statistique). L'effet sur les croyances persécutrices, qui combinaient la malveillance et la toute-puissance, était significatif pour la TA/TRV et atteignait similairement un effet modéré ($d=0,438$). Cela était conforme à notre essai pilote initial qui avait trouvé des résultats significatifs à la fois sur la malveillance et la toute-puissance (du Sert et coll., 2018).

Fait intéressant, la TA/TRV a spécifiquement réduit les symptômes globaux de la schizophrénie évalués par les cliniciens comparativement à la TCC. Nos résultats suggèrent une supériorité de la TA/TRV par rapport à la TCC sur les symptômes plus affectifs (ex., les symptômes anxio-dépressifs) avec des effets atteignant une grande ampleur. Ce résultat n'est pas surprenant étant donné que la TA/TRV met l'accent sur le fait de permettre aux patients de ressentir des émotions fortes (ex., l'anxiété, la peur et la colère) pendant le dialogue avec leurs voix et d'apprendre à les réguler en temps réel. La thérapie peut donc aider à réduire l'évitement cognitif des informations relatives à la peur (ex., la voix et son contenu) et à réduire l'anxiété résultant de l'exposition (Foa et coll., 2006; Foa et Kozak, 1986). Une expérience thérapeutique habituelle pour les patients qui se sont engagés dans l'approche implique généralement une certaine anxiété précoce suivie d'un sentiment rapporté de soulagement, d'accomplissement, de puissance et de libération (Craig et coll., 2016; Dellazizzo et coll., 2018; Ward et coll., 2020). Il a été supposé qu'une HAV pénible avec un contenu négatif peut avoir un impact direct sur l'humeur, et une humeur anxiodépressive peut à son tour rendre un patient plus vulnérable à d'autres HAV (Smith et coll., 2006). Par conséquent, se concentrer sur la régulation émotionnelle et la réduction de la détresse peut influencer les symptômes affectifs comme observés dans notre projet pilote et cet essai clinique. Grâce à notre TA/TRV immersive, les symptômes affectifs peuvent être traités en permettant aux patients d'apprendre à mieux gérer leurs émotions intenses et à améliorer leur image de soi. Au-delà des séances de TA/TRV, les patients semblent continuer à consolider leurs apprentissages dans leur vie quotidienne, ce qui peut également expliquer l'amélioration significative observée sur la qualité de vie subjective. Ce résultat est important, puisque les patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements ont souvent une moins bonne qualité de vie (Nucifora et coll., 2018), ce qui est un indicateur de leur sentiment de bien-être et de leur satisfaction concernant leurs circonstances de vie (Katschnig, 2006). Non seulement le traitement des patients atteints de schizophrénie s'est traditionnellement concentré sur les symptômes, mais de nombreuses psychothérapies n'ont pas ciblé la qualité de vie. Comme observé dans notre essai, il n'a pas été clairement démontré que la TCC améliore la qualité de vie (Laws et coll., 2018). Ces dernières années, la qualité de vie subjective a été une cible particulièrement cruciale qui devrait être améliorée avec le traitement, car une meilleure qualité de vie peut entraîner un meilleur rétablissement chez les patients (Torres-González et coll., 2014).

Il y a des limites à cet essai qui doivent néanmoins être reconnues. Les limites les plus importantes incluent le fait que les évaluateurs n'ont pas été aveugles à l'attribution du traitement lors des évaluations cliniques, la petite taille de l'échantillon et un seul thérapeute par thérapie. Premièrement, alors que la plupart des résultats mesurés utilisaient une évaluation de type auto-rapporté, le PANSS utilisait un jugement clinique. Ainsi, l'évaluation des changements cliniques peut avoir été sous-estimée ou surestimée. Cependant, ceci est moins probable puisque les évaluateurs ont été formés sur une série de vidéos fournies par un fournisseur externe pour assurer la fiabilité entre les évaluateurs. Deuxièmement, nous avons observé plusieurs tendances vers la signification ($p < 0,1$), qui pourraient être devenues significatives si une plus grande taille d'échantillon avait été obtenue afin d'améliorer la puissance statistique. Troisièmement, une autre limite est le fait que la thérapie n'a été offerte que par un thérapeute qualifié possédant une expertise substantielle dans le traitement psychologique de la schizophrénie. En dehors de la TCC pour les voix, nous ne savons pas si l'efficacité de la TA/TRV resterait chez d'autres thérapeutes, car ce type de thérapie pose certains défis particuliers (ex., passer en temps réel de la communication en tant que thérapeute et avatar), des considérations éthiques (ex., le thérapeute doit recréer des interactions critiques et hostiles) et des dilemmes de formation (ex., le thérapeute doit être expérimenté dans cette population spécifique). Un autre essai contrôlé randomisé à simple insu comparant la TA/TRV à la TCC, qui sera suffisamment puissant, est en cours pour cibler ces limitations (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04054778). Enfin, la TA/TRV peut être trop anxiogène et conflictuelle au début pour certains patients, ce qui peut expliquer le taux d'abandon légèrement plus élevé par rapport à la TCC. En ce sens, pour certains patients, combiner la TCC et la TA/TRV peut être une meilleure option, ce qui a été décrit dans l'étude 4.

Efficacité de la combinaison de la TCC à la TA/TRV

Avec l'efficacité limitée de la TCCp, il est de plus en plus établi que la combinaison de la TCC avec une autre psychothérapie empirique peut être utile pour répondre aux besoins des patients atteints de schizophrénie (Candida et coll., 2016), et plus encore de ceux qui sont résistants aux traitements. L'étude 4, soit une étude de validation de principe, visait à explorer l'utilité et l'efficacité de la combinaison de la TCC pour les voix et de la TA/TRV chez les patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements. La séquence des deux interventions de faible intensité s'est avérée appréciée par tous les patients. La TCC+TA/TRV a été bénéfique pour les

patients avec plusieurs améliorations significatives trouvées. Bien que la plupart de ces améliorations se situent dans une magnitude similaire à celles observées dans notre essai comparatif, les effets sur certains symptômes, tels que les symptômes dépressifs, étaient plus importants que ceux trouvés par l'étude 3 pour l'une ou l'autre des interventions seules.

En ce qui concerne notre issue principale, les résultats de la TCC+TA/TRV ont montré qu'il y avait des réductions importantes entre la pré-thérapie et le suivi de trois mois sur la sévérité globale des HAV ($d=1,043$), y compris la détresse, la fréquence, l'attribution et l'intensité des voix. De plus, la TCC+TA/TRV a obtenu des effets larges en lien avec les effets rapportés dans notre essai comparatif (étude 3) (Dellazizzo et coll., 2021) et dans les essais antérieurs sur les thérapies basées sur la RV pour les HAV (Craig et coll., 2018; du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013). La portion TCC a donné des effets modérés ($d=0,427$). Ces résultats sont en accord avec notre hypothèse selon laquelle la TCC+TA/TRV peut atteindre une plus grande efficacité sur les HAV par rapport aux effets faibles à modérés qui ont été observés dans les études scientifiques sur la TCCp générique (Jauhar et coll., 2014). Les résultats étaient plus mitigés sur les croyances sur les voix comme observé dans notre essai comparatif (Dellazizzo et coll., 2021). Bien que non significatif pour la TCC, l'effet était d'ampleur modérée ($d=0,408$) pour les croyances globales sur les voix. Plus précisément, conformément aux cibles thérapeutiques de la TCC, l'intervention a diminué les croyances de persécution ainsi que l'engagement avec les voix. L'engagement avec les voix a ensuite augmenté avec la TA/TRV. Ceci est conforme à la TCC visant à changer les croyances sur les voix et à apprendre des stratégies d'adaptation non relationnelles (Smailes et coll., 2015) et la TA/TRV visant à accroître le dialogue avec les voix. De plus, bien que non statistiquement significatif pour l'ensemble des points temporels, il y avait un effet sur la qualité de vie principalement après avoir suivi la TA/TRV. Ceci est cohérent avec nos essais précédents montrant une amélioration de la qualité de vie avec la TA/TRV (Dellazizzo et coll., 2021; du Sert et coll., 2018) et les résultats démontrant que la TCC n'améliore généralement pas la qualité de vie (Laws et coll., 2018).

De manière intéressante, des améliorations notables ont été observées pour les symptômes dépressifs ($d=1,020$) et la symptomatologie globale de la schizophrénie ($d=0,806$), avec la plupart des effets pour les symptômes excités/hostilités et désorganisés. Ces effets étaient plus importants que ceux observés dans notre essai comparatif pour l'une ou l'autre des interventions (Dellazizzo

et coll., 2021). De plus, la combinaison des deux interventions présentait des avantages supplémentaires, avec des résultats significatifs pour les symptômes positifs, les symptômes négatifs et les symptômes désorganisés. Ceci suggère un certain effet synergique de la combinaison des deux interventions. Bien que les résultats ne soient pas clairs, ces effets synergiques de la combinaison des deux approches ont également été verbalisés par les patients. Ces résultats étaient attendus étant donné l'accent de la TCC sur l'apprentissage pour normaliser l'expérience psychotique et pour acquérir de nouvelles compétences pour gérer le stress et les émotions en combinaison avec la TA/TRV qui permet ensuite aux patients de ressentir des émotions fortes (ex., l'anxiété, la peur et la colère) pendant le dialogue avec leurs voix pour apprendre directement à les réguler.

Notre article exploratoire est le premier à combiner la TCC pour les voix avec la TA/TRV pour le traitement des HAV réfractaires chez les patients atteints de schizophrénie et a montré des preuves préliminaires d'un effet synergique de la TCC+TA/TRV principalement sur les symptômes dépressifs (BDI) et les symptômes de la schizophrénie (PANSS). Cette étude de preuve de concept met en évidence les avantages possibles d'avoir acquis des connaissances sur l'expérience psychotique et d'avoir acquis un ensemble de compétences avec la TCC qui peuvent ensuite être appliquées de manière plus expérientielle au sein de la TA/TRV induisant des émotions. Néanmoins, cette étude présente des limites qu'il convient de reconnaître. Premièrement, la principale limite réside dans la petite taille de l'échantillon qui limite la généralisation des résultats. Une étude plus large et ayant une puissance statistique suffisante serait nécessaire pour voir si des effets statistiquement significatifs subsistent ou si les tendances vers la signification deviendraient significatives. Deuxièmement, l'efficacité de cette combinaison thérapeutique est susceptible d'être influencée par le moment de chaque traitement. Étant donné que les patients faisaient partie de notre essai comparatif plus vaste (étude 3), les patients ont commencé la TA/TRV à des intervalles différents. Alors que la plupart ont commencé après l'évaluation de suivi pour la TCC à trois mois, certains ont commencé après des suivis à plus long terme, ce qui peut expliquer la diminution des effets de la TCC dans le temps. En gardant à l'esprit que le traitement doit être personnalisé, les patients ont commencé la TA/TRV lorsqu'ils ont senti que les gains du traitement de la TCC étaient consolidés et qu'ils étaient prêts à entreprendre les séances de TA/TRV qui induisaient des émotions fortes. Troisièmement, nous n'avons pas de groupe témoin composé de la séquence inverse, c'est-à-dire les patients suivant d'abord la TA/TRV puis la TCC (TA/TRV+TCC). Cependant, comme

indiqué dans les entretiens avec les patients, ils ont trouvé que la séquence de TCC suivie de la TA/TRV était plus complémentaire, car ils avaient un aperçu de leur maladie et pouvaient ensuite mettre en pratique leurs connaissances dans le dialogue en RV. De plus, nous n'avons eu aucun patient dans l'essai désireux de suivre une TCC après leur traitement de TA/TRV. L'absence de groupe témoin a été comblée par les résultats de notre essai comparatif sur les interventions individuelles.

→ Conclusion de la section

En résumé, les deux essais ont montré les effets notables que la TA/TRV peut avoir pour les patients atteints d'une schizophrénie résistante aux traitements. Étant donné que la schizophrénie, principalement la schizophrénie résistante aux traitements, est un trouble extrêmement complexe associé à des troubles importants du fonctionnement social et professionnel, la TA/TRV peut avoir des implications potentiellement immenses pour la santé et la qualité de vie des patients. Notre essai comparatif pilote est le premier à comparer la TA/TRV à la TCC pour le traitement des voix réfractaires chez les patients atteints de schizophrénie. Nous avons montré que les deux groupes de traitement de faible intensité sont des interventions bénéfiques dont les effets se maintiennent dans le temps. Néanmoins, la TA/TRV a produit des effets plus larges sur les HAV et a montré des effets supplémentaires sur les symptômes affectifs et la qualité de vie. Gardant à l'esprit qu'il n'existe pas d'intervention efficace unique susceptible de bénéficier à tous les patients, la TA/TRV met en évidence l'avenir des approches personnalisées pour les patients qui intègrent plusieurs processus (ex, l'expérience de soi, la régulation des émotions) pertinents pour potentiellement améliorer l'efficacité de la TCC générique pour les voix. Ces sphères ont d'autant plus été élaborées dans les études 8 et 9. Notre preuve de concept a en outre montré des résultats préliminaires prometteurs suggérant l'utilité de fusionner la TCC suivie de la TA/TRV. Les effets des traitements en séquence de cette manière peuvent être plus qu'additifs, puisque chacun augmenterait l'efficacité de l'autre. Ceci a été observé notamment pour les symptômes dépressifs et les symptômes de la schizophrénie. De plus, ces interventions découlent d'une logique commune et sont considérées comme complémentaires, chacune ayant ses cibles thérapeutiques spécifiques. Premièrement, en commençant par la TCC, les patients peuvent apprendre à établir des liens entre leurs pensées, leurs sentiments ou leurs actions par rapport à leurs symptômes et les dysfonctionnements qui les accompagnent (Pradhan et coll., 2016). La TCC est donc considérée comme une approche plus « *top down* » dont l'objectif vise à traiter les schémas de pensée problématiques et les croyances

fondamentales qui peuvent contribuer à la détresse émotionnelle et aux comportements inadaptés. La TCC pour les voix repose donc sur un degré considérable d'autoréflexion abstraite (Beck et coll., 2019). En résumé, elle vise à normaliser l'expérience psychotique, à fournir une gamme d'explications alternatives, à développer une compréhension partagée des voix, à changer l'évaluation des voix, à tester les croyances, à réduire les stratégies d'adaptation inadaptées et à augmenter les bonnes stratégies d'adaptation (ex., pleine conscience) (Morrison et Barratt, 2010). L'approche pourrait être améliorée lorsqu'elle est suivie d'une psychothérapie expérientielle, telle que la TA/TRV, pour maximiser son efficacité. Cette dernière utilise des méthodes supplémentaires pour travailler avec les voix dans le contexte plus large de la perception de soi, des relations avec les autres/voix et des récits sur soi (Thomas et coll., 2014). De plus, la visualisation de l'avatar/de la voix peut faciliter le processus de validation de l'expérience et de modification du flux de dialogue avec la voix au cours des sessions tout en modifiant la relation entre l'entendeur de voix et ses voix (Pradhan et coll., 2016). En tant que thérapie expérientielle, la TA/TRV se concentre principalement sur la façon dont les patients se rapportent à leur voix en ciblant l'estime de soi, la régulation des émotions et l'acceptation plutôt que de remettre en question les croyances sur les voix. Dans cette optique, cette approche est donc considérée comme une approche plutôt « *bottom-up* ». La TA/TRV peut également permettre aux patients de tester leurs mécanismes d'adaptation directement dans l'environnement de RV avec leur avatar, tout en étant encouragés à essayer de nouvelles stratégies tout au long de la thérapie. La combinaison de composantes de traitement de cette manière et dans un ordre spécifique peut non seulement engager plusieurs cibles thérapeutiques et mécanismes pathologiques possibles, mais est également susceptible d'avoir un effet synergique grâce à l'interaction des composantes de traitement individuels (Nelson et coll., 2020). En particulier pour la combinaison de la TCC avec la TA/TRV, les patients peuvent d'abord acquérir des mécanismes de régulation « *top-down* » plus efficaces avec la TCC, puis ils peuvent améliorer leurs mécanismes « *bottom-up* » avec la TA/TRV (Dellazizzo et coll., 2018; Ward et coll., 2020). Des recherches supplémentaires seront nécessaires pour établir quels composants de la TA/TRV la rendent efficace et déterminer quels patients peuvent mieux répondre à l'intervention. Des études sont actuellement en cours pour mieux comprendre les différences entre les « *répondeurs* » aux traitements et les « *non-répondeurs* ». La section suivante discute des deux patients atteints de schizophrénie réfractaire considérés comme des répondeurs à la TA/TRV qui

étaient sur des chemins de vie différents. Les études 5 et 6 aident à clarifier au niveau individuel comment la TA/TRV peut être bénéfique pour des patients avec des profils très différents.

iii. Quelles sont les bienfaits de la TA/TRV chez 2 patients ayant des profils distincts?

Patient sur sa voie vers le rétablissement

L'étude 5 a décrit M. X sur son chemin vers le rétablissement. Il a commencé à reprendre le contrôle de sa vie, c'est-à-dire vivre seul, se remarier et faire du bénévolat pour d'autres patients ayant des problèmes similaires. Ses relations de soutien par les pairs ont peut-être été ses premiers pas vers son cheminement vers le bien-être. Malgré tout son potentiel, ses voix persistantes, principalement la voix du Diable, l'ont empêché d'avancer et de devenir un citoyen actif. Il était évident que M. X souffrait de la persistance de ses voix depuis plus de 30 ans. Les effets secondaires de ses médicaments étaient intolérables et il était heureux d'avoir l'opportunité de suivre notre nouvelle intervention immersive en tant que pair assistant de recherche. Au début, sa participation se limitait à son expertise personnelle, ayant vécu les HAV. Il offrait ainsi ses critiques de la TA/TRV et a fourni des suggestions sur la manière dont l'intervention pourrait être améliorée. Cependant, ce qu'il en a gagné a été bien plus en faisant le processus thérapeutique au complet; sa vie a changé de manière imprévue.

Après la TA/TRV, les symptômes de M. X ont diminué de manière significative qui n'avait pas été observée avec aucune autre intervention suivie dans le passé et ces améliorations se sont maintenues par la suite. Alors que le rétablissement va au-delà de la réduction des symptômes et considère le bien-être d'un individu d'un point de vue holistique, cette réduction lui a permis de récupérer davantage. Soulagé de la détresse invalidante causée par ses voix, il a pu retrouver une nouvelle vie épanouissante et valorisante. Avant la TA/TRV, avec la voix du Diable, il n'aurait pas pu suivre un cours universitaire de pairs aidants et être employé, puisqu'il était trop envahi. Il croit vraiment en la TA/TRV et ne souhaite rien d'autre que les autres patients atteignent un point positif dans leur vie comme il a pu obtenir. Monsieur X reste un véritable représentant de la TA/TRV en notant : « *Au départ, cela ne ressemblait qu'à un jeu informatique ; Je n'aurais jamais imaginé que*

j'aurais obtenu ces résultats avec une intervention aussi courte. Personnellement, c'est l'une des meilleures thérapies pour les voix."

Patient ultra-résistant aux traitements

De l'autre côté, dans le cas rapporté de l'étude 6, un large éventail d'interventions pour soulager ses HAV avait été proposé à M. Smith. À notre connaissance, il a essayé presque tous les traitements possibles. Il était évident qu'il souffrait de la persistance de toutes ses voix depuis près de 20 ans. Il a été hospitalisé huit fois et a tenté des traitements avec peu d'efficacité. Remarquablement, plusieurs essais antipsychotiques et près de 70 séances de SMT et d'ECT ont été essayées, et rien n'a pu soulager sa détresse dans la mesure où il a tenté de se suicider à huit reprises et s'est montré agressif envers les autres. Cette violence selon lui était due à ses voix incessantes. Ce cas met en évidence la difficulté de trouver un traitement adéquat pour les patients ultra-résistants qui restent très symptomatiques. Alors que ses options de traitement diminuaient, son psychiatre traitant a sauté sur l'occasion pour le laisser essayer la TA/TRV

Bien qu'il ait suivi notre TCC en premier lieu, aucun changement symptomatique n'est survenu de cette expérience. Une explication potentielle du manque relatif d'efficacité peut être que les patients ne sont pas en relation directe avec leur voix. Typiquement, les patients doivent imaginer leur persécuteur et rapporter le contenu des voix à leur thérapeute. La TCC n'est pas conçue pour susciter des émotions fortes et enseigner aux patients comment les gérer comme le permet la TA/TRV. Au cours de la TA/TRV, M. Smith s'est amélioré d'une manière qui n'a été observée avec aucune autre intervention et ces améliorations se sont maintenues par la suite. M. Smith a eu un sentiment de présence satisfaisant pendant la TA/TRV. C'est un prérequis important pour les thérapies VR (Diemer, Alpers, Peperkorn, Shiban et Mühlberger, 2015). Son sentiment de présence élevé lui a permis d'expérimenter des émotions plus significatives pour mieux les réguler à travers la relation avec son persécuteur. Avec la TA/TRV, M. Smith a appris à contrôler sa colère, et son hostilité liée aux symptômes a diminué, ce qui est en lien avec ce qui a été observé suite à l'étude 2. De même, la thérapie a eu un impact sur la sévérité de ses symptômes positifs et désorganisés ainsi que sur ses symptômes dépressifs. De plus, la voix travaillée a disparu. De plus, les effets de la TA/TRV allaient au-delà du patient. Toute la famille a bénéficié de la TA/TRV, car M. Smith était plus présent physiquement et psychologiquement et il était capable de participer aux activités familiales. L'interaction que M. Smith a eue avec son avatar pendant la TA/TRV lui a donné les

compétences et les stratégies d'adaptation nécessaires qu'il a pu transférer de manière plus adéquate dans sa vie quotidienne. M. Smith et sa famille attribuent une grande partie des améliorations à la TA/TRV.

→ Conclusion de la section

En résumé, ces deux cas suggèrent que la TA/TRV peut être une intervention prometteuse pour les entendeurs de voix. Premièrement, M. X est un cas inspirant sur la manière dont la TA/TRV peut avoir un impact sur la vie d'une personne. Il met en évidence la possibilité de rétablissement et inspire l'espoir à d'autres dans des cas similaires. Le deuxième cas, comprenant un profil d'un patient atteint d'une schizophrénie ultra-résistante, suggère que la TA/TRV peut être une intervention utile pour les HAV réfractaires, même dans les cas cliniques où la plupart des alternatives thérapeutiques ont été essayées. De telles améliorations suivent la tendance générale observée chez de nombreux autres patients atteints d'une schizophrénie réfractaire après la TA/TRV, comme indiqué dans la section 2. Cependant, les deux essais de la section précédente et ces deux études de cas n'ont pas été menés dans le but de mieux comprendre les éléments thérapeutiques des interventions. Ceci a donc été mené dans les études 8 et 9.

iv. Thèmes émergents et processus thérapeutique liés à la TA/TRV

Sphères de vie atteintes par la TA/TRV

L'étude 7 avait pour but d'enrichir les données quantitatives identifiées suite aux études antérieures par rapport à la TA/TRV sur la qualité de vie (Dellazizzo et coll., 2020, 2021; du Sert et coll., 2018) en explorant les thèmes émergents d'une analyse de contenu découlant du discours spontané de 10 patients ayant bien répondu à la TA/TRV. Cette dernière a permis de montrer des effets positifs sur plusieurs sphères de vie des patients qui montraient une résistance aux traitements avant l'amorce du processus thérapeutique. Quatre thèmes généraux ont émergé : (i) impact de la thérapie sur les voix ; (ii) relations interpersonnelles ; (iii) bien-être psychologique ; et (iv) mode de vie.

De manière attendue, la première sphère de vie ayant été verbalisée par les patients a été l'impact de la TA/TRV sur leurs HAV. Il est intéressant de noter que cette approche psychothérapeutique est l'une des seules à montrer un potentiel à réduire la fréquence réelle des HAV allant jusqu'à

l'absence totale des HAV pour certains patients (Craig et coll., 2018; Craig et coll., 2016). La TA/TRV, visant à améliorer la relation entretenue avec leurs voix (ex., interactions plus affirmatives et négociation de nouvelles façons d'être en contact), a montré une efficacité sur la réduction des HAV, ce qui a pu améliorer de manière significative la qualité de vie. Ceci peut s'expliquer par le fait que la perception que les entendeurs de voix ont d'eux-mêmes s'est modifiée et ceci leur a permis d'établir une relation plus constructive avec leurs HAV (Birchwood et coll., 2002; Chadwick, 2006; Hayward, 2003; Hayward et Fuller, 2010; Thomas et coll., 2014). Cet aspect entre dans le mouvement des entendeurs de voix qui préconise qu'il est essentiel de comprendre la perspective des entendeurs de voix et de développer un cadre thérapeutique adapté afin que ceux-ci puissent attribuer un sens à leur voix (Lakeman, 2001; Romme et Escher, 1989). Dans cette perspective, nos résultats montrent l'importance de la relation entre l'entendeur de voix et la voix. Les patients ont pu améliorer la relation avec leurs voix et ont appris de nouvelles stratégies d'adaptation plus efficaces pour y faire face. De plus, une dimension importante de la TA/TRV est son approche holistique pour induire des changements dans la vie des patients allant bien au-delà de l'effet sur la symptomatologie. Ainsi, cette thérapie se concentre sur plusieurs sphères importantes pour améliorer le bien-être psychologique en permettant aux patients de travailler sur l'amélioration de l'estime de soi, de l'acceptation de soi et de la régulation des émotions (Craig et coll., 2018; Dellazizzo et coll., 2018; Dellazizzo et coll., 2021; du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013; Ward et coll., 2020). Ces gains se sont également étendus à leur vie en général en les rendant plus ouverts aux autres, améliorant ainsi les relations interpersonnelles. Avec leurs nouveaux acquis, la TA/TRV a permis d'améliorer le fonctionnement des patients en leur permettant de créer des objectifs de vie et d'entreprendre des activités de vie plus saine, ce qui s'insère dans le dernier thème verbalisé par les patients, soit les changements de mode de vie.

La qualité de vie subjective est une cible particulièrement cruciale pour l'efficacité d'un traitement, car une qualité de vie améliorée peut entraîner le rétablissement chez les patients atteints de schizophrénie (Torres-González et coll., 2014). L'étude 7 a permis de montrer que la TA/TRV peut mener les patients ayant une schizophrénie résistante aux traitements à améliorer plusieurs sphères de leur vie. Il s'agit d'un résultat important, car plus de la moitié des patients étaient considérés comme ultra-résistants, prenant un traitement à la clozapine. Néanmoins, cette étude a des limites nécessitant d'être évoquées. Premièrement, cette étude n'a considéré que les patients ayant une bonne réponse à l'intervention. Il aurait été opportun d'avoir le point de vue des patients considérés

comme des « non-répondeurs » dans l'optique de faire ressortir les effets potentiellement négatifs de la TA/TRV, et ce, afin d'éventuellement améliorer la méthode thérapeutique. La TA/TRV pourrait, par exemple, être trop anxiogène lors des premières séances pour certains patients. Ceux-ci pourraient bénéficier d'une TCC en premier lieu comme nous l'avons démontré précédemment dans l'étude 4 (Dellazizzo et coll., 2020) et ainsi percevoir une amélioration de leurs symptômes et de leur qualité de vie. Deuxièmement, nous n'avons pas de groupe témoin composé de patients ayant suivi une autre approche psychosociale telle que la TCC. Il est à noter, en revanche, que les données actuelles de revues et méta-analyses (Laws et coll., 2018; Puolakka et Pitkänen, 2019; Valiente et coll., 2019) montrent qu'il existe peu de preuves sur les bienfaits des autres approches psychosociales sur la qualité de vie des patients. Notre essai (étude 3) comparant la TA/TRV à la TCC a d'ailleurs montré que la TCC n'a eu aucun effet significatif sur la qualité de vie des patients (Dellazizzo et coll., 2021). Toutefois, il pourrait exister des cas de bons répondeurs à la TCC ayant vécu une amélioration de la qualité de vie, il serait donc important d'évaluer cela dans des études futures. Troisièmement, les entrevues de ce projet ont été effectuées uniquement après la fin de l'intervention à différents intervalles de temps. De ce fait, nous n'avons pas pu examiner de manière précise les changements dans le temps de la qualité de vie en ayant recours à des entrevues avant et après la thérapie.

Processus thérapeutiques associés à la TA/TRV

L'étude 8 a été, à notre connaissance, la première à examiner qualitativement les expériences de patients atteints d'une schizophrénie résistante tout en conversant avec une représentation (avatar) de leur voix la plus dérangement lors des séances de cette nouvelle intervention dialogique, c'est-à-dire la TA/TRV. Suite à la discussion entre l'entendeur de voix et son avatar animée par le thérapeute au fil des séances cinq thèmes généraux ont émergé: les réponses émotionnelles aux voix, les croyances sur les voix et la schizophrénie, les perceptions de soi, les mécanismes d'adaptation et les aspirations. Alors que les extraits étaient distincts d'un patient à l'autre, ils comportaient au moins un élément dans chacun de ces thèmes.

Notre analyse a permis le développement d'un schéma de codage avec des thèmes pouvant être liés à des cibles thérapeutiques importantes pour les entendeurs de voix. En tant que tels, les résultats de cette étude fournissent des connaissances supplémentaires sur l'expérience hallucinatoire de

ceux qui ont des voix persécutrices dans un cadre relationnel et thérapeutique. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une analyse phénoménologique, nous avons observé certains composants qui aident à comprendre l'expérience hallucinatoire des patients qui sont cohérents avec les recherches antérieures décrivant les cibles thérapeutiques clés des interventions psychologiques pour les entendeurs de voix (Chadwick, 2006; Hayward, 2003; Jackson et coll., 2011; Mawson et coll., 2011; Thomas et coll., 2014). Notre analyse a mis en évidence que la régulation des émotions et les perceptions de soi sont des éléments clés de l'expérience hallucinatoire. Pour les patients dont la voix est persécutrice, l'expérience hallucinatoire est associée à de fortes émotions négatives telles que la peur, la colère et la tristesse. La détresse associée aux HAV est une telle préoccupation pour les patients qu'il s'agit du résultat thérapeutique le plus largement étudié pour cette population dans les interventions psychologiques (Johns et coll., 2014). Plus intéressant, une conclusion pertinente était le thème lié aux perceptions de soi. Il a été démontré que les perturbations de l'expérience de soi représentent des cibles pratiques chez les entendeurs de voix (McCarthy-Jones et coll., 2013). Les composants du concept de soi ont été liés au contenu des voix, aux évaluations du pouvoir ainsi qu'aux réponses émotionnelles et comportementales aux voix (Fielding-Smith et coll., 2015). De plus, outre la perception de soi des patients, la façon dont ils perçoivent leur voix joue un rôle sur leurs émotions et leur détresse ressentie (Chadwick et Birchwood, 1994; Mawson et coll., 2010). Les perceptions des patients sur eux-mêmes et sur leur voix sont des éléments clés qui ont un impact sur la façon dont les patients interpréteront, ressentiront et se comporteront dans la relation avec leur voix (Birchwood et coll., 2000; P. Gilbert et coll., 2001). Cela influencera probablement la façon dont l'entendeur de voix utilisera des stratégies d'adaptation pour s'adapter à sa voix. Lorsque des stratégies dysfonctionnelles sont utilisées, cela peut confirmer les croyances des patients sur eux-mêmes et sur leur voix. Cette nouvelle intervention dialogique permet aux patients de converser avec leur voix et, ce faisant, les patients peuvent apprendre à réguler les émotions négatives fortes suscitées par la voix persécutrice, à s'affirmer davantage et à renforcer leur estime de soi, ce qui peut entraîner des changements. La TA/TRV permet aux patients de tester leurs mécanismes d'adaptation habituels, tout en étant encouragés à essayer de nouvelles stratégies tout au long de la thérapie. Alors que nos observations qualitatives sont compatibles avec les études antérieures, cette analyse descriptive consistait à explorer les composantes du dialogue des patients impliquées dans la TA/TRV et ne visait pas une identification formelle des processus thérapeutiques sous-jacents à l'efficacité de cette nouvelle thérapie.

Bien que cette étude ait certaines implications et ait favoriser la seconde partie de ce projet (étude 9), quelques limites doivent être reconnues. Premièrement, malgré que nous puissions émettre l'hypothèse que pour de nombreux patients, les émotions générées envers leur avatar sont similaires à leurs réponses envers leurs voix (Thème I), nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que cela est vrai. Des études complémentaires seront nécessaires pour analyser la distinction entre les réactions des patients envers leur avatar et leurs voix. Deuxièmement, nos données ont été obtenues grâce à une discussion ouverte menée par le thérapeute animant l'avatar. Pour mieux comprendre l'expérience des patients, nous n'avons inclus que les extraits des patients qui n'ont pas été invités par le thérapeute (via l'avatar). Néanmoins, les pensées des patients peuvent avoir été influencées à la fois par le thérapeute et par le contenu des séances. Même si nous avons exclu les extraits que les patients ont répétés après le dialogue du thérapeute, le discours des patients peut avoir été également influencé par le contenu de la thérapie au fur et à mesure que les séances progressaient. Par exemple, des émotions plus négatives peuvent avoir émergé tout au long des séances initiales, alors qu'un reflet de leurs qualités peut avoir émergé vers la fin de l'intervention. Cette limitation a été prise en compte dans la prochaine étude qualitative réalisée (étude 9).

Ainsi, dans l'étude 8, seule la parole spontanée du patient a été prise en compte. Or, la TA/TRV étant basée sur un dialogue complexe, cette analyse préalable n'a pas pris en compte ce que les patients répondaient à ce que leur disait l'avatar. La manière dont se déroule le dialogue dynamique entre les deux acteurs clés doit donc théoriquement représenter les cibles thérapeutiques de l'intervention. Les changements de dialogue entre l'avatar et le patient ne s'excluent pas mutuellement et sont plutôt entrelacés d'une manière où la réponse de l'un influence la réponse de l'autre. En d'autres termes, l'avatar ne force pas le dialogue dans une direction spécifique, mais adapte plutôt l'approche pour se connecter avec la compréhension évolutive du patient de ses expériences hallucinatoires et avec ce qui constitue un changement positif dans sa relation (Craig et coll., 2016; Ward et coll., 2020). Dans la continuité de notre première analyse de contenu (étude 8) sur les expériences des patients lors d'une conversation avec leur avatar (Dellazizzo et coll., 2018), l'étude 9 a cherché à approfondir les thèmes émergeant du discours de l'avatar au fur et à mesure que les sessions progressaient en plus d'explorer la réponse du patient à l'avatar (séquence) à partir de thèmes caractérisant le contenu des patients. L'objectif était donc de mieux comprendre les processus thérapeutiques de la TA/TRV. À la suite des analyses, nous avons identifié deux thèmes principaux émergeant de l'avatar, ainsi que les mêmes cinq thèmes qui ont été

précédemment trouvés dans l'étude 8. Ainsi, nous avons pu caractériser en détail l'évolution du dialogue au fil des séances et cela a donc permis une meilleure compréhension de l'interaction entre les patients et l'avatar représentant leur voix.

Au cours de la thérapie, un dialogue a eu lieu entre le patient et l'avatar représentant la voix la plus persécutrice. L'étude 8, en mettant l'accent sur les différentes stratégies utilisées par l'avatar, a mis en évidence deux principaux types de techniques. Il est à noter qu'il s'agit d'un résultat peu surprenant puisque les thèmes identifiés sont conformes au manuel thérapeutique et correspondent à ce que le thérapeute a été instruit de faire. En particulier, des techniques de confrontation ont été utilisées pour recréer l'expérience hallucinatoire des patients. Ceux-ci étaient plus fréquents au début du traitement et ont ensuite diminué au fur et à mesure que le traitement progressait. Notamment, ces techniques de confrontation pourraient être utilisées pour tester leurs stratégies habituelles, ainsi que pour construire de nouveaux mécanismes d'adaptation (ex., l'affirmation de soi). Cette approche pourrait également inciter les patients à contredire l'avatar et à se valoriser. En fonction du contenu des hallucinations des patients dans leur vie quotidienne, l'avatar pourrait ainsi utiliser en revanche le dénigrement, l'accusation, les menaces, la manipulation ou d'autres propos et déclarations provocateurs. Au fur et à mesure que la thérapie progressait, les patients répondaient de plus en plus à ces techniques de confrontation par des mécanismes d'adaptation (approbation, négation, affirmation de soi ou contre-attaques). Les contre-attaques étaient principalement utilisées au début de la thérapie et ont été progressivement remplacées par l'affirmation de soi, qui en tant qu'objectif thérapeutique de la TA/TRV a été encouragée par le thérapeute. Vers la fin de la thérapie, les techniques de confrontation étaient encore utilisées, mais dans une moindre mesure pour permettre aux patients de pratiquer et de consolider leurs nouvelles stratégies d'adaptation et pour leur permettre d'être mieux préparés si leur voix devenait impérieuse ou angoissante dans le futur. Cela permet aux patients d'apprendre à réguler les émotions négatives fortes et à s'affirmer davantage. En effet, l'affirmation de soi, qui augmentait tout au long de la thérapie, faisait souvent suite à des manipulations d'émotions négatives lors des séances 3 et 4 et à une provocation lors des séances 5 et 6. Ces techniques distinguent la TA/TRV des autres approches dialogiques plus centrées sur permettre aux patients de mieux comprendre comment cet aspect d'eux-mêmes influence leur vie quotidienne. En effet, au lieu d'introduire une troisième personne dans la thérapie (ex., l'avatar), les patients sont plutôt invités à incarner leur voix tandis que le thérapeute joue le

rôle d'un « facilitateur » médiateur de la conversation (Corstens et coll., 2012; Hayward et coll., 2017).

D'autre part, l'avatar a également utilisé des techniques positives pour remettre en question les croyances que les patients avaient sur eux-mêmes et leur voix. En effet, il a été observé qu'entre la troisième et la cinquième session immersive et au-delà, il y avait un décalage dans le dialogue qui s'était tenu entre l'avatar et le patient. L'avatar s'est ouvert davantage aux patients et est devenu plus reconnaissant, amical et attentif. L'utilisation de techniques positives telles que le renforcement et les questions sur les mécanismes d'adaptation a augmenté au cours des séances suivantes, ce qui peut être crucial pour améliorer l'efficacité thérapeutique de la TA/TRV. Allant de pair avec les processus thérapeutiques employés par l'avatar, les thèmes centraux pour les patients tournaient autour des perceptions de soi, des croyances sur les voix, des aspirations et de la régulation des émotions (tel que trouvé dans l'étude 8), alors que les patients verbalisaient souvent leurs opinions sur eux-mêmes et leur voix ainsi que les émotions correspondantes qu'ils ressentaient en dialoguant avec leur avatar/voix. L'occurrence de ces thèmes est généralement associée à des questions de la part de l'avatar qui vont dans ce sens. Le fait que l'avatar remette en question les croyances des patients sur les voix et leur maladie est un élément important pour le changement thérapeutique, car celles-ci, en particulier celles sur la puissance ou la malveillance de la voix, jouent un rôle sur leurs émotions et leur détresse ressentie (Chadwick et Birchwood, 1994; Mawson et coll., 2010). Il est intéressant de noter que ce sont les croyances sur l'origine des voix qui étaient les plus présentes et augmentaient au cours de la TA/TRV. Même s'il n'était généralement pas clair si les patients étaient réceptifs quant à l'origine de leurs voix, ces croyances semblent avoir été influencées par la thérapie. Aussi, en lien avec plusieurs interventions psychologiques dont le but est de changer l'appréciation de la voix (Leudar et coll., 1997; Paulik et coll., 2013), des techniques positives ont été utilisées pour encourager les patients à interagir et améliorer la relation avec leur voix. Par exemple, il a été observé que les tentatives de réconciliation et d'écoute empathique semblent être les plus bénéfiques pour améliorer la relation entre entendeurs de voix et leur voix. Interagir avec une représentation de leur voix et apprendre à prendre le contrôle de leur expérience peut aider à améliorer la relation des patients avec leur voix (Birchwood et coll., 2004). Cibler plusieurs processus spécifiques de l'expérience hallucinatoire en permettant aux patients d'être dans une relation tangible et génératrice d'émotions avec leur voix persécutrice est propre à la TA/TRV. De telles approches directes font défaut dans les thérapies psychologiques traditionnelles, qui

reposent fortement sur le travail concernant les croyances (ex., les thérapies cognitivo-comportementales (Pontillo et coll., 2016)).

Certains changements dans le discours des patients ont permis de conclure qu'ils ont évolué au cours des séances. Par exemple, les patients étaient plus susceptibles de s'affirmer à la fin de la thérapie par rapport à leur première séance. Ils verbalisaient aussi des désirs de réconciliation, par rapport à leur désir de disparition de la voix plus fréquemment observés lors des premières séances. De plus, à la fin de la thérapie, les croyances des patients quant à la puissance de la voix et à la malveillance semblaient diminuer. Étant donné que les croyances de puissance étaient auparavant associées à des hallucinations plus graves (Chawla et coll., 2019), il pourrait s'agir d'un mécanisme sous-jacent important de la thérapie. Les stratégies de prévention employées par les patients pour les aider à vivre avec leur voix au quotidien avaient également tendance à augmenter au fur et à mesure que les séances progressaient; ceux-ci peuvent être cognitives ou comportementaux. En ayant des stratégies d'adaptation plus appropriées, les patients étaient plus susceptibles d'être mieux équipés pour faire face à leurs voix angoissantes à la fin de la thérapie (de Leede-Smith et Barkus, 2013; Laroï et coll., 2012). Comme suggéré, la valence émotionnelle de la relation entre l'entendeur de voix et leur voix peut avoir un impact majeur sur comment entendre des voix est perçu (ex., affecte le fonctionnement et/ou est pénible) (A. P. Morrison et coll., 2004; Pérez-Álvarez, 2008). Ces résultats semblent concorder avec ce qui a été décrit à propos de la « *Relational Therapy* », une thérapie similaire utilisant des jeux de rôle expérientiels au lieu de l'immersion en RV. Dans une analyse thématique récente sur cette thérapie relationnelle (Hayward et coll., 2018), il a été notamment constaté que la thérapie donnait aux patients plus d'assurance et que, par conséquent, la fréquence des voix et la perception des voix changeaient. Cependant, l'aspect du jeu de rôle des voix lorsqu'elles ne pouvaient pas les entendre pendant la thérapie était perçu comme difficile par les patients. La TA/TRV, qui permet au patient d'interagir avec une représentation visuelle de leur voix, pourrait être une alternative pour ces patients.

Cette étude a permis de mieux comprendre les processus thérapeutiques sous-jacents la TA/TRV. Néanmoins, quelques limites doivent être reconnues. Premièrement, étant donné que les patients étaient immergés dans la RV dans un contexte artificiel contrôlé par le thérapeute, les patients pourraient ne pas nécessairement réagir ou répondre comme ils le feraient dans la vie de tous les jours. Il est également possible qu'en présence du thérapeute, les patients soient moins enclins à

discuter de sujets sensibles (ex., biais de désirabilité sociale). Cependant, le sentiment de présence dans l'immersion était généralement élevé (moyenne de 6-8/10 sur une échelle subjective, selon la session) et il est donc peu probable qu'il s'agisse d'un problème majeur. Deuxièmement, hors de la portée générale de cet article, la relation entre les thèmes trouvés et les résultats thérapeutiques n'a pas été évaluée. D'autres études pourraient explorer les liens possibles entre la fréquence de chaque thème/sous-thème et les résultats de la thérapie, prédisant ainsi les répondeurs au traitement.

→ Conclusion de la section

L'analyse du contenu du verbatim de nos patients ayant suivi la TA/TRV a permis d'identifier des thèmes pertinents qui sont probablement liés aux cibles thérapeutiques de cette nouvelle thérapie relationnelle. L'étude 7 fut une première étape vers l'exploration des effets subjectifs de la TA/TRV sur la vie des patients, et ce, au-delà des symptômes hallucinatoires. Cette intervention visant non seulement la réduction et la sévérité des HAV, mais aussi plusieurs autres cibles thérapeutiques comme l'estime de soi, la régulation des émotions et l'affirmation de soi, a montré des effets pertinents sur la vie en général des entendeurs de voix. Ces changements s'effectuent probablement parce que la TA/TRV permet aux patients de vivre de manière expérientielle les interactions avec les voix, ce qui favorise le transfert des apprentissages vers le quotidien des personnes. Les études suivantes (études 8 et 9) ont précisément exploré les processus thérapeutiques derrière la TA/TRV et ont caractériser le discours de l'avatar et préciser la réponse du patient. Grâce à l'analyse de contenu, nous avons pu définir sept thèmes clés, chacun d'eux subdivisé en sous-thèmes plus spécifiques. Alors que les patients ont abordé cinq thèmes clés identifiés dans l'étude 8, l'avatar a utilisé deux approches différentes qui ont été précisées dans l'étude 9. De plus, les interactions entre les patients et les thèmes de leur avatar (co-occurrences) ont été détaillées. Bien que ces résultats soient particulièrement utiles pour former de nouveaux thérapeutes tout en gardant une certaine cohérence dans la manière dont la TA/TRV est donnée, ils pourraient également être utiles pour sensibiliser les cliniciens, orienter les recherches futures et améliorer la compréhension des HAV dans la schizophrénie résistante aux traitements.

Chapitre 5 – CONCLUSION

La schizophrénie est un trouble extrêmement complexe associé à un fonctionnement social et professionnel considérablement perturbé. La schizophrénie a un tel fardeau humain et économique qu'elle a été classée parmi les 15 principales causes d'invalidité de l'*Organisation Mondiale de la Santé*. L'une des principales raisons de ce fardeau élevé est qu'une grande partie des patients atteints de schizophrénie ne répondent pas adéquatement aux traitements pharmacologiques. Malheureusement, les options thérapeutiques fondées sur des données probantes sont très limitées pour cette population et ne fournissent qu'un soulagement symptomatique modeste. Ainsi, avec les limites soulignées des traitements conventionnels, il demeure un besoin non satisfait pour la mise en œuvre de nouveaux traitements. Des modèles thérapeutiques plus récents pour développer davantage la relation entre les entendeurs de voix et leurs voix ont vu le jour. Ces modèles conceptualisent les voix dans un cadre relationnel explicitement interpersonnel (Hayward, Strauss, et coll., 2014) puisque la plupart des entendeurs de voix reconnaissent maintenir une relation avec leurs voix (McCarthy-Jones et coll., 2014b). Ces approches sont basées sur le développement de preuves que le maintien d'un dialogue direct avec les voix peut mener au développement d'une relation plus constructive avec celles-ci et augmenter le sentiment de contrôle (Corstens et coll., 2012). Bien que ces thérapies intègrent un dialogue avec les HAV des patients, les patients ne sont pas en relation directe et tangible avec leurs voix persécutrices, et ils doivent imaginer leurs voix et rapporter leur contenu au thérapeute. De plus, les efforts visant à accroître l'efficacité, l'acceptation et l'accès aux psychothérapies fondées sur des preuves ont ainsi conduit à l'émergence d'interventions psychologiques assistées par la technologie. Ces lacunes ont mené au développement de la TA/TRV (Craig et coll., 2018; Dellazizzo et coll., 2021; du Sert et coll., 2018; Leff et coll., 2013). Les approches basées sur la RV peuvent améliorer les approches conventionnelles en face-à-face. Généralement, les techniques utilisées en RV sont basées sur des principes similaires à ceux utilisés dans les approches cognitivo-comportementales traditionnelles ; cependant, ils augmentent également la possibilité de transférer l'apprentissage obtenu lors des séances de RV dans la vie quotidienne des patients. Ces interventions permettent la manipulation de l'environnement virtuel et peuvent être utilisées pour recréer des déclencheurs environnementaux qui suscitent la détresse chez les patients ayant des problèmes de santé mentale, leur permettant ainsi d'apprendre à mieux gérer leurs difficultés en temps réel. Les études ont montré la diversité des avantages de son utilisation en tant que traitement personnalisé permettant une bonne maîtrise des paramètres d'exposition et une meilleure acceptabilité et adhésion au

traitement (Fernández-Alvarez et coll., 2019; Fernandez-Alvarez et coll., 2019; Riva, 2005; Rizzo et Kim, 2005). Les approches basées sur la RV telles que la TA/TRV offrent des opportunités d'aller au-delà des interventions traditionnelles et permettent d'adapter les approches à chaque individu, améliorant ainsi éventuellement l'efficacité et le maintien des compétences.

Cette thèse a des implications pour le traitement des patients atteints d'une schizophrénie réfractaire puisque nous avons montré qu'une nouvelle modalité de traitement, la TA/TRV, procure des améliorations significatives des symptômes et de la qualité de vie, et qu'un traitement standard, la TCC pour les HAV, peut également être efficace. En raison de l'hétérogénéité des patients atteints de schizophrénie, les entendeurs de voix peuvent comprendre des sous-types distincts qui nécessitent différentes formes de traitement (S. McCarthy-Jones et coll., 2014a). En ce sens, la TCC peut être la meilleure pour les patients qui ne sont pas prêts à être immergés dans l'expérience émotionnelle de la TA/TRV et désirent en apprendre davantage sur leurs HAV. De plus, la TCC est idéale pour les patients qui entendent des voix sans contenu communicatif ou dialogique (Deamer et Hayward, 2018). Néanmoins, ce type d'approche peut ne pas être adéquate pour les patients présentant des déficits cognitifs, peut ne pas être suffisamment adaptée au besoin spécifique d'un individu et peut ne pas permettre de cibler les facteurs pertinents de leur expérience hallucinatoire (ex., les aspects interpersonnels de leur expérience). Par conséquent, au lieu d'essayer de remettre en question les croyances sur les voix et d'apprendre à résister à celles-ci, la TA/TRV, conformément aux « thérapies de troisième vague », se concentre principalement sur la façon dont les patients se rapportent à leur voix en travaillant sur l'amélioration l'estime de soi, l'acceptation de soi et la régulation des émotions. Dans cette approche, la relation du patient avec sa voix est fondamentalement considérée dans le contexte de ses relations significatives actuelles et précédentes (Birchwood et coll., 2004; Birchwood et coll., 2000). Par rapport à d'autres interventions, un élément important est le changement de dialogue entre le patient et l'avatar. En conséquence, une expérience thérapeutique habituelle pour les patients qui s'engagent dans l'approche implique généralement une certaine anxiété précoce suivie d'un sentiment de soulagement, d'accomplissement, de puissance et de libération (Craig et coll., 2016; Dellazizzo et coll., 2018; Ward et coll., 2020). La TA/TRV est une thérapie qui peut cibler un éventail de cibles thérapeutiques comme le montrent plusieurs études dont les études incluses dans cette thèse (Beaudoin et coll., 2021; Dellazizzo et coll., 2018; Ward et coll., 2020) qui sont pertinentes à l'expérience hallucinatoire et permettent aux patients de vivre leur expérience dans un

environnement thérapeutique sécurisé, permettant ainsi aux apprentissages d'être plus facilement transférés dans le monde réel. Cela peut aider les patients à acquérir une meilleure qualité de vie. En fin de compte, le but est que le patient commence à ressentir un sentiment de contrôle au sein de ses relations (avec sa voix et les autres personnes) de telle sorte qu'il en ressorte plus confiant dans sa capacité à naviguer dans son monde social et à s'engager avec la possibilité d'une vie plus positive. La TA/TRV a donc montré des effets larges à très larges sur la sévérité des voix et la détresse liée à la voix, ainsi que des améliorations d'amplitude modérée à large sur les symptômes affectifs (ex., symptômes anxio-dépressifs). La TA/TRV a également montré une efficacité sur la qualité de vie, qui est devenue une issue d'intérêt pouvant conduire au rétablissement du patient. La TA/TRV peut cependant être trop anxiogène et conflictuelle au début pour certains patients, ce qui peut expliquer le taux d'abandon légèrement plus élevé par rapport à la TCC, comme indiqué dans notre essai comparatif principal (étude 3). Dans l'ensemble, les résultats de cette intervention relationnelle vont au-delà des effets faibles à modérés qui peuvent être obtenus avec la TCCp, recommandé dans plusieurs lignes directrices, comme le montrent plusieurs méta-analyses (Avasthi et coll., 2020; Burns et coll., 2014; Hazell et coll., 2016; Jauhar et coll., 2014; Sarin et coll., 2011; Turner et coll., 2014; van der Gaag et coll., 2014).

Néanmoins, davantage de recherches seront nécessaires dans le domaine de la psychiatrie pour établir des preuves de haute qualité avec l'utilisation de preuves de référence provenant d'ECR en simple aveugle bien conçus comprenant de grands échantillons. Plus particulièrement, en premier lieu, il reste à clarifier si la TA/TRV est supérieure ou équivalente aux approches relationnelles traditionnelles (ex., (Hayward et coll., 2017)) et si elle nécessite vraiment l'utilisation de la RV immersive par rapport à l'utilisation d'un système informatisé comme dans la version de la TA/TRV provenant de l'équipe en Angleterre (Craig et coll., 2018; Leff et coll., 2013). Deuxièmement, l'une des étapes de la psychothérapie entreprise consiste à combiner les interventions autonomes efficaces en une thérapie plus complète, comme le montre notre étude de preuve de concept combinant la TCC à la TA/TRV (étude 4). D'autres recherches devraient examiner la meilleure façon de combiner les approches au profit des patients. Troisièmement, il est tout aussi important de noter que les voix couvrent les catégories diagnostiques, mais les thérapies ont été développées principalement pour les personnes ayant reçu un diagnostic de schizophrénie et ont exclu d'autres diagnostics. Des hallucinations auditives ont été documentées dans le trouble du stress post-traumatique, dans le trouble bipolaire, dans le trouble de la personnalité limite, dans la dépression

majeure, dans le trouble obsessionnel compulsif, etc (de Leede-Smith et Barkus, 2013). Cependant, il reste à déterminer si et comment la TA/TRV peut être utilisée dans d'autres formes de présentations d'HAV. Quatrièmement, avec la croissance de la médecine personnalisée, les futures recherches devraient être encouragées pour parvenir à une meilleure compréhension des facteurs qui peuvent jouer un rôle dans les résultats. Ces recherches devraient viser à mieux comprendre les composantes des psychothérapies qui conduisent à l'efficacité et à déterminer quels patients peuvent mieux répondre à l'intervention. À ce stade du développement des thérapies, au lieu de continuer à mener de vastes études d'efficacité, il est quelque peu plus urgent d'identifier les mécanismes cruciaux du changement thérapeutique (Hayward, Strauss, et coll., 2014).

Références bibliographiques

- Abramowitz, J. S. (2013, Dec). The practice of exposure therapy: relevance of cognitive-behavioral theory and extinction theory. *Behav Ther*, 44(4), 548-558. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2013.03.003>
- Achim, A. M., Maziade, M., Raymond, É., Olivier, D., Mérette, C. et Roy, M.-A. (2011). How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 811-821.
- Addington, J. et Lecomte, T. (2012). Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *F1000 medicine reports*, 4.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Amoo, G. et Fatoye, F. O. (2010, Sep). Aggressive behaviour and mental illness: a study of in-patients at Aro Neuropsychiatric Hospital, Abeokuta. *Niger J Clin Pract*, 13(3), 351-355.
- Anderson, P. L., Rothbaum, B. O. et Hodges, L. (2001, Winter). Virtual reality: using the virtual world to improve quality of life in the real world. *Bull Menninger Clin*, 65(1), 78-91. <https://doi.org/10.1521/bumc.65.1.78.18713>
- Arumugham, S. S., Thirthalli, J. et Andrade, C. (2016, Sep). Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 9(9), 1245-1252. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1200971>
- Auquier, P., Lançon, C., Rouillon, F., Lader, M. et Holmes, C. (2006). Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15(12), 873-879. <https://doi.org/10.1002/pds.1325>
- Avasthi, A., Sahoo, S. et Grover, S. (2020, Jan). Clinical Practice Guidelines for Cognitive Behavioral Therapy for Psychotic Disorders. *Indian J Psychiatry*, 62(Suppl 2), S251-s262. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_774_19
- Baker, A., Richmond, R., Haile, M., Lewin, T. J., Carr, V. J., Taylor, R. L., Jansons, S. et Wilhelm, K. (2006, Nov). A randomized controlled trial of a smoking cessation intervention among people with a psychotic disorder. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1934-1942. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1934>
- Baños, R. M., Guillen, V., Quero, S., Garcia-Palacios, A., Alcaniz, M. et Botella, C. (2011). A virtual reality system for the treatment of stress-related disorders: A preliminary analysis of efficacy compared to a standard cognitive behavioral program. *International Journal of Human-Computer Studies*, 69(9), 602-613.
- Barfield, W., Weghorst, S. (1993). The sense of presence within virtual environments: A conceptual framework. *Advances in Human Factors Ergonomics*, 19, 699-699.

- Barnes, T. R. et Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. (2011). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 25(5), 567-620.
- Barrowclough, C., Tarrier, N., Humphreys, L., Ward, J., Gregg, L. et Andrews, B. (2003). Self-esteem in schizophrenia: relationships between self-evaluation, family attitudes, and symptomatology. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(1), 92-99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12653417>
- Baus, O. et Bouchard, S. (2014, 2014-March-04). Moving from Virtual Reality Exposure-Based Therapy to Augmented Reality Exposure-Based Therapy: A Review [Review]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00112>
- Beaudoin, M., Potvin, S., Machalani, A., Dellazizzo, L., Bourguignon, L., Phraxayavong, K. et Dumais, A. (2021). The therapeutic processes of avatar therapy: A content analysis of the dialogue between treatment-resistant patients with schizophrenia and their avatar. *Clinical psychology & psychotherapy*, 28(3), 500-518. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cpp.2556>
- Beavan, V. (2011, 2011/02/01). Towards a definition of “hearing voices”: A phenomenological approach. *Psychosis*, 3(1), 63-73. <https://doi.org/10.1080/17522431003615622>
- Beck, A., Rector, N., Stolar, N. et Grant, P. (2009). Schizophrenia: Cognitive theory, research and therapy. *Psychiatr Rehabil J*, 32, 327-328.
- Beck, A. T., Himelstein, R. et Grant, P. M. (2019). In and out of schizophrenia: Activation and deactivation of the negative and positive schemas. *Schizophrenia Research*, 203, 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.046>
- Beidel, D. C., Frueh, B. C., Neer, S. M., Bowers, C. A., Trachik, B., Uhde, T. W. et Grubaugh, A. (2017). Trauma management therapy with virtual-reality augmented exposure therapy for combat-related PTSD: A randomized controlled trial. *Journal of anxiety disorders*.
- Beidel, D. C., Stout, J. W., Neer, S. M., Frueh, B. C. et Lejuez, C. (2017). An intensive outpatient treatment program for combat-related PTSD: Trauma Management Therapy. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 81(2), 107-122.
- Bell, V. (2013). A community of one: social cognition and auditory verbal hallucinations. *PLoS Biology*, 11(12), e1001723.
- Benjamin, L. S. (1989). Is chronicity a function of the relationship between the person and the auditory hallucination? *Schizophrenia Bulletin*, 15(2), 291-310.
- Bentall, R. et David, A. (2003). The paranoid self. *The self in neuroscience psychiatry Res.*, 293-318.

- Bentall, R. P. (1990, Jan). The illusion of reality: a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol Bull*, 107(1), 82-95.
- Bentall, R. P., Kinderman, P. et Kaney, S. (1994, Mar). The self, attributional processes and abnormal beliefs: towards a model of persecutory delusions. *Behav Res Ther*, 32(3), 331-341.
- Birchwood, Michail, M., Meaden, A., TARRIER, N., Lewis, S., Wykes, T., Davies, L., Dunn, G. et Peters, E. (2014). Cognitive behaviour therapy to prevent harmful compliance with command hallucinations (COMMAND): a randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 1(1), 23-33.
- Birchwood, M. et Chadwick, P. (1997). The omnipotence of voices: testing the validity of a cognitive model. *Psychological Medicine*, 27(6), 1345-1353. <https://doi.org/10.1017/s0033291797005552>
- Birchwood, M., Gilbert, P., Gilbert, J., Trower, P., Meaden, A., Hay, J., Murray, E. et Miles, J. N. (2004, Nov). 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. et Gilbert, P. (2002). Shame, humiliation and entrapment in psychosis. *A casebook of cognitive therapy for psychosis*, 108-131.
- Birchwood, M., Meaden, A., Trower, P., Gilbert, P. et Plaistow, J. (2000, Mar). The power and omnipotence of voices: subordination and entrapment by voices and significant others. *Psychol Med*, 30(2), 337-344.
- Birchwood, M., Shiers, D. et Smith, J. (2014, Jun). CBT for psychosis: not a 'quasi-neuroleptic'. *Br J Psychiatry*, 204(6), 488-489. <https://doi.org/10.1192/bjp.204.6.488a>
- Birchwood, M., Smith, J. et Cochrane, R. (1992, Jun). Specific and non-specific effects of educational intervention for families living with schizophrenia. A comparison of three methods. *Br J Psychiatry*, 160, 806-814.
- Bjørkly, S. (2013, 2013/11/01/). A systematic review of the relationship between impulsivity and violence in persons with psychosis: Evidence or spin cycle? *Aggression and Violent Behavior*, 18(6), 753-760. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.avb.2013.08.001>
- Bo, S., Abu-Akel, A., Kongerslev, M., Haahr, U. H. et Simonsen, E. (2011). Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clinical Psychology Review*, 31(5), 711-726.
- Bo, S., Abu-Akel, A., Kongerslev, M., Haahr, U. H., Simonsen, E. (2011, Jul). Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clin Psychol Rev*, 31(5), 711-726. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.03.002>

- Bohlken, M. M., Hugdahl, K. et Sommer, I. E. (2017, Jan). Auditory verbal hallucinations: neuroimaging and treatment. *Psychol Med*, 47(2), 199-208. <https://doi.org/10.1017/s003329171600115x>
- Bombardi, D., Schmid Mast, M., Canadas, E. et Bachmann, M. (2015). Studying social interactions through immersive virtual environment technology: virtues, pitfalls, and future challenges. *Front Psychol*, 6, 869. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00869>
- Bordnick, P. S., Carter, B. L. et Traylor, A. C. (2011, Mar 1). What virtual reality research in addictions can tell us about the future of obesity assessment and treatment. *J Diabetes Sci Technol*, 5(2), 265-271. <https://doi.org/10.1177/193229681100500210>
- Bosch, M., Yeo, S., Staudte, H., Barisch, P., Lim, S. et van den Noort, M. (2017). Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: potential and risks.
- Botella, C., Fernandez-Alvarez, J., Guillen, V., Garcia-Palacios, A. et Banos, R. (2017, Jul). Recent Progress in Virtual Reality Exposure Therapy for Phobias: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep*, 19(7), 42. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0788-4>
- Botella, C., Garcia-Palacios, A., Guillen, V., Banos, R. M., Quero, S. et Alcaniz, M. (2010, Feb). An adaptive display for the treatment of diverse trauma PTSD victims. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 13(1), 67-71. <https://doi.org/10.1089/cyber.2009.0353>
- Botella, C., Quero, S., Baños, R. M., Perpiña, C., Garcia Palacios, A. et Riva, G. (2004). Virtual reality and psychotherapy. *Stud Health Technol Inform*, 99, 37-54.
- Bouchard, S., Robillard, G., Giroux, I., Jacques, C., Loranger, C., St-Pierre, M., Chretien, M. et 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. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00027>
- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., Himelhoch, S., Fang, B., Peterson, E. et Aquino, P. R. (2012). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *FOCUS*, 10(2), 194-216.
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S. et Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 383-402.
- Burns, A. M., Erickson, D. H. et Brenner, C. A. (2014, Jul). Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv*, 65(7), 874-880. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300213>
- Byrne, S., Birchwood, M., Trower, P. E. et Meaden, A. (2007). *A casebook of cognitive behaviour therapy for command hallucinations: A social rank theory approach*. Routledge.
- Canadian Psychiatric Association. (2005). Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(13), 7S.

- Candida, M., Campos, C., Monteiro, B., Rocha, N. B. F., Paes, F., Nardi, A. E. et Machado, S. (2016). Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: an overview on efficacy, recent trends and neurobiological findings. *MedicalExpress*, 3(5).
- Cardos, R. A. I., David, O. A. et David, D. O. (2017, 2017/07/01/). Virtual reality exposure therapy in flight anxiety: A quantitative meta-analysis. *Computers in Human Behavior*, 72, 371-380. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.03.007>
- Carroll, K. M. et Onken, L. S. (2005, Aug). Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psychiatry*, 162(8), 1452-1460. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1452>
- Carvalho, M. R. D., Freire, R. C. et Nardi, A. E. (2010). Virtual reality as a mechanism for exposure therapy. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2-2), 220-230.
- Chadwick, P. (2003). Two chairs, self-schemata and a person based approach to psychosis. *Behavioural Cognitive Psychotherapy*, 31(4), 439-449.
- Chadwick, P. (2006). *Person-based cognitive therapy for distressing psychosis*. John Wiley & Sons.
- Chadwick, P. et Birchwood, M. (1994, 1994/02/01). The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*, 164(2), 190-201. <https://doi.org/10.1192/bjp.164.2.190>
- Chadwick, P. D., Birchwood, M. J. et Trower, P. (1996). *Cognitive therapy for delusions, voices and paranoia*. John Wiley & Sons.
- Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D. et Sheitman, B. (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 158, 518-526.
- Chan, J. et Sweeting, M. (2007, Aug). Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol*, 21(6), 657-664. <https://doi.org/10.1177/0269881106071334>
- Chan, R. C., Shum, D., Touloupoulou, T. et Chen, E. Y. (2008, Mar). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(2), 201-216. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.010>
- Chawla, N., Deep, R., Khandelwal, S. K. et Garg, A. (2019, Sep-Oct). Beliefs about voices and their relation to severity of psychosis in chronic schizophrenia patients. *Indian J Psychiatry*, 61(5), 465-471. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_573_18
- Chin, J. T., Hayward, M. et Drinnan, A. (2009, Mar). 'Relating' to voices: Exploring the relevance of this concept to people who hear voices. *Psychol Psychother*, 82(Pt 1), 1-17. <https://doi.org/10.1348/147608308x320116>

- Choi, J. S., Park, S., Lee, J. Y., Jung, H. Y., Lee, H. W., Jin, C. H. et Kang, D. H. (2011, Jun). The effect of repeated virtual nicotine cue exposure therapy on the psychophysiological responses: a preliminary study. *Psychiatry Investig*, 8(2), 155-160. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.2.155>
- Cipriani, A., Boso, M. et Barbui, C. (2009, Jul 8). Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, (3), Cd006324. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006324.pub2>
- Close, H. et Garety, P. (1998). Cognitive assessment of voices: further developments in understanding the emotional impact of voices. *Br J Clin Psychol*, 37(2), 173-188. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1998.tb01292.x>
- Clus, D., Larsen, M. E., Lemey, C. et Berrouguet, S. (2018, Apr 27). The Use of Virtual Reality in Patients with Eating Disorders: Systematic Review. *J Med Internet Res*, 20(4), e157. <https://doi.org/10.2196/jmir.7898>
- Cole, J. C., Green Bernacki, C., Helmer, A., Pinninti, N. et O'Reardon J, P. (2015, Jul-Aug). Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date. *Innov Clin Neurosci*, 12(7-8), 12-19.
- Conklin, C. A. et Tiffany, S. T. (2002, Feb). Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. *Addiction*, 97(2), 155-167. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00014.x>
- Conus, P., Abdel-Baki, A., Harrigan, S., Lambert, M., McGorry, P. D. et Berk, M. (2010). Pre-morbid and outcome correlates of first episode mania with psychosis: is a distinction between schizoaffective and bipolar I disorder valid in the early phase of psychotic disorders? *J Affect Disord*, 126(1-2), 88-95.
- Correll, C. U., Brevig, T. et Brain, C. (2019, 2019/11/14). Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC Psychiatry*, 19(1), 362. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2318-x>
- Corstens, D. et Longden, E. (2013, 2013/10/01). The origins of voices: links between life history and voice hearing in a survey of 100 cases. *Psychosis*, 5(3), 270-285. <https://doi.org/10.1080/17522439.2013.816337>
- Corstens, D., Longden, E. et May, R. (2012). Talking with voices: Exploring what is expressed by the voices people hear. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches*, 4(2), 95-104. <https://doi.org/10.1080/17522439.2011.571705>
- Craig, Rus-Calafell, M., Ward, T., Leff, J. P., Huckvale, M., Howarth, E., Emsley, R. et Garety, P. A. (2018, Jan). AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 5(1), 31-40. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(17\)30427-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(17)30427-3)

- Craig, T., Ward, T. et Rus-Calafell, M. (2016). AVATAR Therapy for Refractory Auditory Hallucinations. Dans B. Pradhan, N. Pinninti et S. Rathod (dir.), *Brief Interventions for Psychosis: A Clinical Compendium*. Springer(c) The Author(s) 2016.
- Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N. et Baker, A. (2008, Jan). Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther*, 46(1), 5-27. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.10.003>
- Crowe, M., Inder, M. et Porter, R. (2015, Jul). Conducting qualitative research in mental health: Thematic and content analyses. *Aust N Z J Psychiatry*, 49(7), 616-623. <https://doi.org/10.1177/0004867415582053>
- Cusack, K., Jonas, D. E., Forneris, C. A., Wines, C., Sonis, J., Middleton, J. C., Feltner, C., Brownley, K. A., Olmsted, K. R., Greenblatt, A., Weil, A. et Gaynes, B. N. (2016, Feb). Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 43, 128-141. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.003>
- David, A. S. (1999). Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand*, 99(Suppl. 395), 95-104.
- de Carvalho, M. R., Dias, T. R. S., Duchesne, M., Nardi, A. E. et Appolinario, J. C. (2017, Jul 9). Virtual Reality as a Promising Strategy in the Assessment and Treatment of Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder: A Systematic Review. *Behav Sci (Basel)*, 7(3). <https://doi.org/10.3390/bs7030043>
- de Jager, A., Rhodes, P., Beavan, V., Holmes, D., McCabe, K., Thomas, N., McCarthy-Jones, S., Lampshire, D. et Hayward, M. (2016, Aug). Investigating the Lived Experience of Recovery in People Who Hear Voices. *Qual Health Res*, 26(10), 1409-1423. <https://doi.org/10.1177/1049732315581602>
- de Leede-Smith, S. et 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. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00367>
- Deamer, F. et Hayward, M. (2018). Relating to the Speaker behind the Voice: What Is Changing? *Front Psychol*, 9, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00011>
- Dellazizzo, L., Percie du Sert, O., Phraxayavong, K., Potvin, S., O'Connor, K. et Dumais, A. (2018, Nov). Exploration of the dialogue components in Avatar Therapy for schizophrenia patients with refractory auditory hallucinations: A content analysis. *Clin Psychol Psychother*, 25(6), 878-885. <https://doi.org/10.1002/cpp.2322>
- Dellazizzo, L., Potvin, S., Phraxayavong, K. et Dumais, A. (2020). Exploring the benefits of Virtual Reality-assisted Therapy following cognitive behavioral therapy for auditory hallucinations in patients with treatment-resistant schizophrenia: A proof of concept. *JCM*. <https://doi.org/10.3390/jcm9103169>

- Dellazizzo, L., Potvin, S., Phraxayavong, K. et Dumais, A. (2021). One-year randomized trial comparing Virtual Reality-assisted Therapy to cognitive-behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia. *npj Schizophrenia*.
- Deng, W., Hu, D., Xu, S., Liu, X., Zhao, J., Chen, Q., Liu, J., Zhang, Z., Jiang, W., Ma, L., Hong, X., Cheng, S., Liu, B. et Li, X. (2019, Oct 1). The efficacy of virtual reality exposure therapy for PTSD symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 257, 698-709. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.086>
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Schroeder, J., Khushalani, S. et Yolken, R. (2014, Jul). Mortality in schizophrenia: clinical and serological predictors. *Schizophr Bull*, 40(4), 796-803. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt113>
- Dickerson, F. B. et Lehman, A. F. (2011, Aug). Evidence-based psychotherapy for schizophrenia: 2011 update. *J Nerv Ment Dis*, 199(8), 520-526. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318225ee78>
- Diemer, J., Alpers, G. W., Peperkorn, H. M., Shiban, Y. et Muhlberger, A. (2015). The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Front Psychol*, 6, 26. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00026>
- Diemer, J., Alpers, G. W., Peperkorn, H. M., Shiban, Y. et Mühlberger, A. (2015). The impact of perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Front Psychol*, 6(26). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00026>
- Difede, J., Cukor, J., Wyka, K., Olden, M., Hoffman, H., Lee, F. S. et Altemus, M. (2014). D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1052.
- Dilbaz, N. et CONTINUUM Treatment Group. (2015). New targets for the management of schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 25(4), 407-428.
- Dold, M. et Leucht, S. (2014). Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evidence-Based Mental Health*, 17(2), 33-37.
- Douglas, K. S., Guy, L. S. et Hart, S. D. (2009). Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 135(5), 679-706.
- Douglas, K. S., Guy, L. S., Reeves, K. A. et Weir, J. (2005). HCR-20 violence risk assessment scheme: Overview and annotated bibliography.
- Draper, J. V., Kaber, D. B. et Usher, J. M. (1998). Telepresence. *Human Factors*, 40(3), 354-375. <https://doi.org/10.1518/001872098779591386>
- du Sert, Potvin, S., Lipp, O., Dellazizzo, L., Laurelli, M., Breton, R., Lalonde, P., Phraxayavong, K., O'Connor, K., Pelletier, J. F., Boukhalfi, T., Renaud, P. et Dumais, A. (2018, Feb 24).

Virtual reality therapy for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A pilot clinical trial. *Schizophr Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.031>

- Elis, O., Caponigro, J. M. et Kring, A. M. (2013, Dec). Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: current practices and future directions. *Clin Psychol Rev*, 33(8), 914-928. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.07.001>
- Elkis, H. et Buckley, P. F. J. P. C. (2016). Treatment-resistant schizophrenia. 39(2), 239-265.
- Elo, S. et Kyngäs, H. (2008). The qualitative content analysis process. *Journal of advanced nursing*, 62(1), 107-115.
- Elo, S., Kyngäs, H. (2008, Apr). The qualitative content analysis process. *J Adv Nurs*, 62(1), 107-115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04569.x>
- Emmelkamp, P. M. (2005). Technological innovations in clinical assessment and psychotherapy. *Psychother Psychosom*, 74(6), 336-343. <https://doi.org/10.1159/000087780>
- Essock, S. M., Hargreaves, W. A., Covell, N. H. et Goethe, J. (1996). Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull*, 32(4), 683-697.
- Etchecopar-Etchart, D., Korchia, T., Loundou, A., Llorca, P.-M., Auquier, P., Lançon, C., Boyer, L. et Fond, G. (2021). Comorbid major depressive disorder in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 47(2), 298-308.
- Evans, D. (2002, Jul). Database searches for qualitative research. *J Med Libr Assoc*, 90(3), 290-293.
- Fannon, D., Hayward, P., Thompson, N., Green, N., Surguladze, S. et Wykes, T. (2009). The self or the voice? Relative contributions of self-esteem and voice appraisal in persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 112(1-3), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.031>
- Favrod, J., Grasset, F., Spreng, S., Grossenbacher, B. et Hodé, Y. (2004, Nov-Dec). Benevolent voices are not so kind: the functional significance of auditory hallucinations. *Psychopathology*, 37(6), 304-308. <https://doi.org/10.1159/000082269>
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R. et Grann, M. (2009, 2009/08/11). Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*, 6(8), e1000120. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120>
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J. R., Grann, M. (2009, Aug). Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 6(8), e1000120. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120>
- Fazel, S., Lichtenstein, P., Grann, M., Goodwin, G. M. et Långström, N. (2010). Bipolar Disorder and Violent Crime: New Evidence From Population-Based Longitudinal Studies and

Systematic Review. *Archives of general psychiatry*, 67(9), 931-938.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.97> %J Archives of General Psychiatry

- Fazel, S. et Seewald, K. (2012, May). Severe mental illness in 33,588 prisoners worldwide: systematic review and meta-regression analysis. *Br J Psychiatry*, 200(5), 364-373.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.096370>
- Fernández-Alvarez, J., Colombo, D., Botella, C., García-Palacios, A. et Riva, G. (2019). Virtual Reality for Anxiety and Stress-Related Disorders: A SWOT Analysis. Dans P. Cipresso, S. Serino et D. Villani, *Pervasive Computing Paradigms for Mental Health*. Cham.
- Fernandez-Alvarez, J., Rozental, A., Carlbring, P., Colombo, D., Riva, G., Anderson, P. L., Banos, R. M., Benbow, A. A., Bouchard, S., Breton-Lopez, J. M., Cardenas, G., Difede, J., Emmelkamp, P., Garcia-Palacios, A., Guillen, V., Hoffman, H., Kampmann, I., Moldovan, R., Muhlberger, A., North, M., Pauli, P., Penate Castro, W., Quero, S., Tortella-Feliu, M., Wyka, K. et Botella, C. (2019, Jan). Deterioration rates in Virtual Reality Therapy: An individual patient data level meta-analysis. *J Anxiety Disord*, 61, 3-17.
<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.06.005>
- Fielding-Smith, S. F., Hayward, M., Strauss, C., Fowler, D., Paulik, G. et Thomas, N. (2015). Bringing the "self" into focus: conceptualising the role of self-experience for understanding and working with distressing voices. *Frontiers in Psychology*, 6, 1129.
- 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.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01129>
- Foa, E. B., Huppert, J. D. et Cahill, S. P. (2006). Emotional Processing Theory: An Update. Dans *Pathological anxiety: Emotional processing in etiology and treatment*. (p. 3-24). The Guilford Press.
- Foa, E. B. et Kozak, M. J. (1986, Jan). Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychol Bull*, 99(1), 20-35.
- Fodor, L. A., Coteș, C. D., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ș., David, D. et Cristea, I. A. (2018, 2018/07/09). The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 10323.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>
- Fossey, E., Harvey, C., McDermott, F. et Davidson, L. (2002). Understanding and evaluating qualitative research. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 36(6), 717-732.
- Freeman, Bradley, J., Antley, A., Bourke, E., DeWeever, N., Evans, N., Cernis, E., Sheaves, B., Waite, F., Dunn, G., Slater, M. et Clark, D. M. (2016, Jul). Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: randomised controlled experimental study testing how to reduce delusional conviction. *Br J Psychiatry*, 209(1), 62-67.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.176438>

- Freeman, D. (2008, Jul). Studying and treating schizophrenia using virtual reality: a new paradigm. *Schizophr Bull*, 34(4), 605-610. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn020>
- Freeman, D. et Garety, P. A. (1999). Worry, worry processes and dimensions of delusions: an exploratory investigation of a role for anxiety processes in the maintenance of delusional distress. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 27(1), 47-62.
- Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., Ehlers, A., Clark, D., Spanlang, B. et Slater, M. (2017, Oct). Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychol Med*, 47(14), 2393-2400. <https://doi.org/10.1017/s003329171700040x>
- Fromberger, P., Jordan, K. et Müller, J. L. (2018). Virtual reality applications for diagnosis, risk assessment and therapy of child abusers. *Behavioral sciences the law*, 36(2), 235-244.
- Gaebel, W. et Zielasek, J. (2015, Nov). Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69(11), 661-673. <https://doi.org/10.1111/pcn.12322>
- Galloway, G. P., Singleton, E. G. et The Methamphetamine Treatment Project Corporate, A. (2009). How long does craving predict use of methamphetamine? Assessment of use one to seven weeks after the assessment of craving: Craving and ongoing methamphetamine use. *Substance abuse : research and treatment*, 1, 63-79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898674>
- Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D. et Bebbington, P. E. (2001, Feb). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med*, 31(2), 189-195.
- Garrett, M. et Silva, R. (2003). Auditory hallucinations, source monitoring, and the belief that "voices" are real. *Schizophr Bull*, 29(3), 445-457. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007018>
- Gega, L., White, R., Clarke, T., Turner, R. et Fowler, D. (2013, Jun). Virtual environments using video capture for social phobia with psychosis. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 16(6), 473-479. <https://doi.org/10.1089/cyber.2013.1510>
- Gerardi, M., Cukor, J., Difede, J., Rizzo, A. et Rothbaum, B. O. (2010, Aug). Virtual reality exposure therapy for post-traumatic stress disorder and other anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 12(4), 298-305. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0128-4>
- Gilbert, Birchwood, M., Gilbert, J., Trower, P., Hay, J., Murray, B., Meaden, A., Olsen, K. et Miles, J. N. (2001, Aug). An exploration of evolved mental mechanisms for dominant and subordinate behaviour in relation to auditory hallucinations in schizophrenia and critical thoughts in depression. *Psychol Med*, 31(6), 1117-1127. <https://doi.org/10.1017/s0033291701004093>
- Gilbert, P., Birchwood, M., Gilbert, J., Trower, P., Hay, J., Murray, B., Meaden, A., Olsen, K. et Miles, J. (2001). An exploration of evolved mental mechanisms for dominant and subordinate behaviour in relation to auditory hallucinations in schizophrenia and critical thoughts in depression. *Psychological Medicine*, 31(6), 1117-1127.

- Gillespie, A. L., Samanaite, R., Mill, J., Egerton, A. et MacCabe, J. H. (2017, Jan 13). Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*, *17*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>
- Goeree, R., Farahati, F., Burke, N., Blackhouse, G., O'Reilly, D., Pyne, J. et Tarride, J. E. (2005). The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Op*, *21*(12), 2017-2028.
- Goldstein, M. E., Anderson, V. M., Pillai, A., Kydd, R. R. et Russell, B. R. (2015, Jan 20). Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and -resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, *18*(6). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu117>
- Gonçalves, R., Pedrozo, A. L., Coutinho, E. S., Figueira, I. et Ventura, P. (2012). Efficacy of virtual reality exposure therapy in the treatment of PTSD: a systematic review. *PLoS ONE*, *7*(12), e48469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048469>
- Gould, R. A., Mueser, K. T., Bolton, E., Mays, V. et Goff, D. (2001, Mar 30). Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res*, *48*(2-3), 335-342.
- Grochowska, A., Jarema, M. et Wichniak, A. (2019). Virtual reality—a valuable tool to advance treatment of mental disorders. *Archives of Psychiatry Psychotherapy*, *1*, 65-73.
- Grover, S., Chakrabarti, S., Kulhara, P. et Avasthi, A. (2017, Jan). Clinical Practice Guidelines for Management of Schizophrenia. *Indian J Psychiatry*, *59*(Suppl 1), S19-s33. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196972>
- Grover, S., Sahoo, S., Rabha, A. et Koirala, R. (2018, Dec 3). ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr*, 1-13. <https://doi.org/10.1017/neu.2018.32>
- Gumley, A. I. et Power, K. G. (2000). Is targeting cognitive therapy during relapse in psychosis feasible? *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *28*(2), 161-174.
- Gutierrez-Maldonado, J., Wiederhold, B. K. et Riva, G. (2016, Feb). Future Directions: How Virtual Reality Can Further Improve the Assessment and Treatment of Eating Disorders and Obesity. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, *19*(2), 148-153. <https://doi.org/10.1089/cyber.2015.0412>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., Alonso-Coello, P., Falck-Ytter, Y., Jaeschke, R. et Vist, G. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of clinical epidemiology*, *64*(12), 1303-1310.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., Alonso-Coello, P., Glasziou, P., Jaeschke, R. et Akl, E. A. (2011). GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *Journal of clinical epidemiology*, *64*(12), 1294-1302.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Montori, V., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Djulbegovic, B., Atkins, D. et Falck-Ytter, Y. (2011). GRADE guidelines: 5. Rating the

- quality of evidence—publication bias. *Journal of clinical epidemiology*, 64(12), 1277-1282.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Montori, V., Akl, E. A., Djulbegovic, B., Falck-Ytter, Y., Norris, S. L., Williams, J. W., Jr., Atkins, D., Meerpohl, J. et Schunemann, H. J. (2011, Apr). GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*, 64(4), 407-415. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>
- Haddock, G., Eisner, E., Davies, G., Coupe, N. et Barrowclough, C. (2013, Dec). Psychotic symptoms, self-harm and violence in individuals with schizophrenia and substance misuse problems. *Schizophr Res*, 151(1-3), 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.031>
- Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N. et Faragher, E. B. (1999, 1999/07). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 29(4), 879-889. <https://doi.org/10.1017/s0033291799008661>
- Hannah, D. R. et Lautsch, B. A. (2011). Counting in Qualitative Research: Why to Conduct it, When to Avoid it, and When to Closet it. *Journal of Management Inquiry*, 20(1), 14-22. <https://doi.org/10.1177/1056492610375988>
- Hartigan, N., McCarthy-Jones, S. et Hayward, M. (2014, Jan). Hear today, not gone tomorrow? An exploratory longitudinal study of auditory verbal hallucinations (hearing voices). *Behav Cogn Psychother*, 42(1), 117-123. <https://doi.org/10.1017/s1352465813000611>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H.-J. et Schizophrenia, W. T. f. o. T. G. f. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(1), 2-44.
- Hausmann, A. et Fleischhacker, W. (2002). Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(2), 83-96.
- Hayward, Berry, McCarthy-Jones, Strauss et Thomas. (2014). Beyond the omnipotence of voices: further developing a relational approach to auditory hallucinations. *Psychosis*, 6(3), 242-252.
- Hayward, Strauss et McCarthy-Jones. (2014). *Psychological approaches to understanding and treating auditory hallucinations: From theory to therapy*. Routledge.
- Hayward, M. (2003). Interpersonal relating and voice hearing: to what extent does relating to the voice reflect social relating? *Psychol Psychother*, 76(Pt 4), 369-383. <https://doi.org/10.1348/147608303770584737>

- Hayward, M., Awenat, Y., McCarthy Jones, S., Paulik, G. et Berry, K. (2015, 2015/04/03). Beyond beliefs: A qualitative study of people's opinions about their changing relations with their voices. *Psychosis*, 7(2), 97-107. <https://doi.org/10.1080/17522439.2014.926388>
- Hayward, M., Berry, K. et Ashton, A. (2011, Dec). 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. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.09.001>
- Hayward, M., bogen-johnston, L. et Deamer, F. (2018, 05/21). Relating Therapy for distressing voices: Who, or what, is changing? *Psychosis*, 10, 1-10. <https://doi.org/10.1080/17522439.2018.1469037>
- Hayward, M. et Fuller, E. (2010). Relating therapy for people who hear voices: perspectives from clients, family members, referrers and therapists. *Clinical psychology & psychotherapy*, 17(5), 363-373.
- Hayward, M., Jones, A.-M., Bogen-Johnston, L., Thomas, N. et Strauss, C. (2017). Relating therapy for distressing auditory hallucinations: a pilot randomized controlled trial. *J Schizophrenia research*, 183, 137-142.
- Hayward, M., Overton, J., Dorey, T. et Denney, J. (2009). Relating therapy for people who hear voices: a case series. *Clinical Psychology Psychotherapy: An International Journal of Theory Practice*, 16(3), 216-227.
- Hazell, C., Hayward, M., Cavanagh, K., Strauss, C. (2016). A systematic review and meta-analysis of low intensity CBT for psychosis. *Clinical Psychology Review*, 45, 183-192.
- Hazell, C. M., Hayward, M., Cavanagh, K., Jones, A.-M. et Strauss, C. (2018). Guided self-help cognitive-behaviour Intervention for VoicEs (GiVE): results from a pilot randomised controlled trial in a transdiagnostic sample. *Schizophrenia Research*, 195, 441-447.
- Hazell, C. M., Hayward, M., Cavanagh, K. et Strauss, C. (2016, Apr). A systematic review and meta-analysis of low intensity CBT for psychosis. *Clin Psychol Rev*, 45, 183-192. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.03.004>
- Heriot-Maitland, C., McCarthy-Jones, S., Longden, E. et Gilbert, P. (2019, 2019-February-01). Compassion Focused Approaches to Working With Distressing Voices [Hypothesis and Theory]. *Front Psychol*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00152>
- Herz, M. I., Liberman, R., McGlashan, T., Lieberman, J., Wyatt, R., Marder, S., Wang, P., Allgulander, C., Baldessarini, R. et Balon, R. (1997). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 154(4 SUPPL.), 1-63.
- Hoch, P. et Polatin, P. (1949). Pseudoneurotic forms of schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, 23(2), 248-276.

- Hone-Blanchet, A., Wensing, T. et Fecteau, S. (2014). The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in human neuroscience*, 8.
- Hor, K. et Taylor, M. (2010, Nov). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*, 24(4 Suppl), 81-90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Howes, O. D. et Kapur, S. (2014, Jul). A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry*, 205(1), 1-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., Bloomfield, M. A., Bressan, R. A., Buchanan, R. W., Carpenter, W. T., Castle, D. J., Citrome, L., Daskalakis, Z. J., Davidson, M., Drake, R. J., Dursun, S., Ebdrup, B. H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W. W., Gadelha, A., Gaughran, F., Glenthøj, B. Y., Graff-Guerrero, A., Hallak, J. E., Honer, W. G., Kennedy, J., Kinon, B. J., Lawrie, S. M., Lee, J., Leweke, F. M., MacCabe, J. H., McNabb, C. B., Meltzer, H., Moller, H. J., Nakajima, S., Pantelis, C., Reis Marques, T., Remington, G., Rossell, S. L., Russell, B. R., Siu, C. O., Suzuki, T., Sommer, I. E., Taylor, D., Thomas, N., Uçok, A., Umbricht, D., Walters, J. T., Kane, J. et Correll, C. U. (2017, Mar 1). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*, 174(3), 216-229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
- Hubal, R. C., Fishbein, D. H., Sheppard, M. S., Paschall, M. J., Eldreth, D. L. et Hyde, C. T. (2008, May). How Do Varied Populations Interact with Embodied Conversational Agents? Findings from Inner-city Adolescents and Prisoners. *Comput Human Behav*, 24(3), 1104-1138. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2007.03.010>
- Huhn, M., Tardy, M., Spinelì, L. M., Kissling, W., Forstl, H., Pitschel-Walz, G., Leucht, C., Samara, M., Dold, M., Davis, J. M. et Leucht, S. (2014, Jun). Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 706-715. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.112>
- Iasevoli, F., Giordano, S., Balletta, R., Latte, G., Formato, M. V., Prinziavalli, E., De Berardis, D., Tomasetti, C. et de Bartolomeis, A. (2016, Feb 4). 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 65, 34-48. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.010>
- Ignácio, M., Marques, A. et Queirós, C. (2015, 03/01). Virtual reality in assessment and treatment of schizophrenia: A systematic review. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 64, 70-81. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000059>
- Jablensky, A. (2000). Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(1_suppl), A26-A34.

- Jackson, L. J., Hayward, M. et Cooke, A. (2011). Developing positive relationships with voices: A preliminary grounded theory. *International Journal of Social Psychiatry*, 57(5), 487-495.
- Janaki, V., Suzaily, W., Abdul Hamid, A. R., Hazli, Z. et Azmawati, M. N. (2017, 11/30). The Dimensions of Auditory Hallucination in Schizophrenia: Association with Depressive Symptoms and Quality of Life. *IJUM Medical Journal Malaysia*, 16(2). <https://journals.iium.edu.my/kom/index.php/imjm/article/view/325>
- Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R. et Laws, K. R. (2014, 2014/01/01). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *The British Journal of Psychiatry*, 204(1), 20-29. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116285>
- Jhanjee, S. (2014, Apr). Evidence based psychosocial interventions in substance use. *Indian J Psychol Med*, 36(2), 112-118. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.130960>
- John, C., Turkington, D. et Kingdon, D. (1994, Nov). Cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 165(5), 695.
- Johns, L. C., Kompus, K., Connell, M., Humpston, C., Lincoln, T. M., Longden, E., Preti, A., Alderson-Day, B., Badcock, J. C., Cella, M., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S., Peters, E., Raballo, A., Scott, J., Siddi, S., Sommer, I. E. et Larøi, F. (2014). Auditory Verbal Hallucinations in Persons With and Without a Need for Care. *Schizophrenia Bulletin*, 40(Suppl_4), S255-S264. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu005> %J Schizophrenia Bulletin
- Jones, N. et Shattell, M. (2013). Engaging with voices: rethinking the clinical treatment of psychosis. *Issues Ment Health Nurs*, 34(7), 562-563.
- Jones, P. (1997). The early origins of schizophrenia. *British medical bulletin*, 53(1), 135-155.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 789-796.
- Kane, J. M. et Correll, C. U. (2016). The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 73(3), 187-188.
- Kasanin, J. (1933). The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 90(1), 97-126.
- Katschnig, H. (2006). Quality of life in mental disorders: challenges for research and clinical practice. *World Psychiatry*, 5(3), 139.
- Kennedy, J. L., Altar, C. A., Taylor, D. L., Degtiar, I. et Hornberger, J. C. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*, 29(2), 63-76.

- Kesting, M.-L. et Lincoln, T. M. (2013). The relevance of self-esteem and self-schemas to persecutory delusions: a systematic review. *Comprehensive psychiatry*, 54(7), 766-789. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.03.002>
- Kim, O., Pang, Y. et Kim, J.-H. (2019, 2019/07/12). The effectiveness of virtual reality for people with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 19(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2180-x>
- Kjelby, E., Sinkeviciute, I., Gjestad, R., Kroken, R. A., Løberg, E. M., Jørgensen, H. A., Hugdahl, K. et Johnsen, E. (2015, Oct). Suicidality in schizophrenia spectrum disorders: the relationship to hallucinations and persecutory delusions. *Eur Psychiatry*, 30(7), 830-836. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.07.003>
- Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W., Dickerson, F. B. et Dixon, L. B. (2010, Jan). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*, 36(1), 94-103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp130>
- Krijn, M., Emmelkamp, P. M., Olafsson, R. P. et Biemond, R. (2004, Jul). Virtual reality exposure therapy of anxiety disorders: a review. *Clin Psychol Rev*, 24(3), 259-281. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.04.001>
- Krijn, M., Emmelkamp, P. M., Olafsson, R. P., Bouwman, M., van Gerwen, L. J., Spinhoven, P., Schuemie, M. J. et van der Mast, C. A. (2007, Feb). Fear of flying treatment methods: virtual reality exposure vs. cognitive behavioral therapy. *Aviat Space Environ Med*, 78(2), 121-128.
- Krippendorff, K. (2012). *Content analysis: An introduction to its methodology*. Sage.
- Kuipers, E., Yesufu-Udechuku, A., Taylor, C. et Kendall, T. (2014). Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 348, g1173.
- Lakeman, R. (2001). Making sense of the voices. *International Journal of Nursing Studies*, 38(5), 523-531.
- Landmark, J., Merskey, H., Cernovsky, Z. et Helmes, E. (1990, Mar). The positive triad of schizophrenic symptoms. Its statistical properties and its relationship to 13 traditional diagnostic systems. *Br J Psychiatry*, 156, 388-394. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.3.388>
- Larøi, F., Sommer, I. E., Blom, J. D., Fernyhough, C., Ffytche, D. H., Hugdahl, K., Johns, L. C., McCarthy-Jones, S., Preti, A., Raballo, A., Slotema, C. W., Stéphane, M. et Waters, F. (2012, Jun). 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. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs061>
- Larøi, F., Thomas, N., Aleman, A., Fernyhough, C., Wilkinson, S., Deamer, F. et McCarthy-Jones, S. (2019, 2019/02/01). The ice in voices: Understanding negative content in auditory-verbal hallucinations. *Clinical Psychology Review*, 67, 1-10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.11.001>

- Laursen, T. M. (2019, Sep). Causes of premature mortality in schizophrenia: a review of literature published in 2018. *Curr Opin Psychiatry*, 32(5), 388-393. <https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000530>
- Lavretsky, H. (2008). History of schizophrenia as a psychiatric disorder. *Clinical handbook of schizophrenia*, 1.
- Laws, K. R., Darlington, N., Kondel, T. K., McKenna, P. J. et Jauhar, S. (2018, 2018/07/17). Cognitive Behavioural Therapy for schizophrenia - outcomes for functioning, distress and quality of life: a meta-analysis. *BMC Psychology*, 6(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s40359-018-0243-2>
- Lecomte, T., Corbière, M., Simard, S. et Leclerc, C. (2014, Nov 6). Merging evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia. *Behav Sci (Basel)*, 4(4), 437-447. <https://doi.org/10.3390/bs4040437>
- Lee, J. H., Kwon, H., Choi, J. et Yang, B. H. (2007, Oct). Cue-exposure therapy to decrease alcohol craving in virtual environment. *Cyberpsychol Behav*, 10(5), 617-623. <https://doi.org/10.1089/cpb.2007.9978>
- Lee, S. H., Han, D. H., Oh, S., Lyoo, I. K., Lee, Y. S., Renshaw, P. F. et Lukas, S. E. (2009, Jan). Quantitative electroencephalographic (qEEG) correlates of craving during virtual reality therapy in alcohol-dependent patients. *Pharmacol Biochem Behav*, 91(3), 393-397. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.08.014>
- Leff, J., Kuipers, L., Berkowitz, R., Eberlein-Vries, R. et Sturgeon, D. (1982, Aug). A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*, 141, 121-134.
- Leff, J., Williams, G., Huckvale, M., Arbuthnot, M. et Leff, A. P. (2014). Avatar therapy for persecutory auditory hallucinations: What is it and how does it work? *Psychosis*, 6(2), 166-176.
- Leff, J., Williams, G., Huckvale, M. A., Arbuthnot, M. et Leff, A. P. (2013). Computer-assisted therapy for medication-resistant auditory hallucinations: proof-of-concept study. *Brit J Psychiatry*, 202, 428-433.
- Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M. et Sartorius, N. (2007). Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(5), 317-333.
- Leudar, I., Thomas, P., McNally, D. et Glinski, A. (1997, Jul). What voices can do with words: pragmatics of verbal hallucinations. *Psychol Med*, 27(4), 885-898.
- Lieberman, J. A. (1999). Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 12, 9-12.
- Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Pollack, S., Szymanski, S., Johns, C., Howard, A., Kronig, M., Bookstein, P. et Kane, J. M. (1994, Dec). Clinical effects of clozapine in chronic

- schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry*, 151(12), 1744-1752. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.12.1744>
- Lieberman, J. A., Sheitman, B. B. et Kinon, B. J. (1997). Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 17(4), 205-229.
- Lincoln, T. M. et Peters, E. (2019, Jan). A systematic review and discussion of symptom specific cognitive behavioural approaches to delusions and hallucinations. *Schizophr Res*, 203, 66-79. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.014>
- Lindenmayer, J.-P. (2000, 2000/12/01). Treatment Refractory Schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, 71(4), 373-384. <https://doi.org/10.1023/A:1004640408501>
- Lindner, P., Hamilton, W., Miloff, A. et Carlbring, P. (2019). How to Treat Depression With Low-Intensity Virtual Reality Interventions: Perspectives on Translating Cognitive Behavioral Techniques Into the Virtual Reality Modality and How to Make Anti-Depressive Use of Virtual Reality-Unique Experiences. *Front Psychiatry*, 10, 792. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00792>
- Lindner, P., Miloff, A., Hamilton, W., Reuterskiold, L., Andersson, G., Powers, M. B. et Carlbring, P. (2017, Sep). Creating state of the art, next-generation Virtual Reality exposure therapies for anxiety disorders using consumer hardware platforms: design considerations and future directions. *Cogn Behav Ther*, 46(5), 404-420. <https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1280843>
- Lobban, F. et Barrowclough, C. (2009). *A casebook of family interventions for psychosis*. John Wiley & Sons.
- Lombard, M. et Ditton, T. (1997). At the heart of it all: The concept of presence. *Journal of Computer-Mediated Communication*, 3(2), 0-0.
- Lopez-Munoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W. W., Clervoy, P. et Rubio, G. (2005, Jul-Sep). History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*, 17(3), 113-135.
- Lu, L., Dong, M., Zhang, L., Zhu, X.-M., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Wang, G. et Xiang, Y.-T. (2020). Prevalence of suicide attempts in individuals with schizophrenia: a meta-analysis of observational studies. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29, e39, article n° e39. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000313>
- Lutgens, D., Garipey, G. et Malla, A. (2017, May). Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 210(5), 324-332. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.197103>
- Madary, M. et Metzinger, T. K. (2016). Real virtuality: a code of ethical conduct. recommendations for good scientific practice and the consumers of vr-technology. *Frontiers in Robotics and AI*, 3, 3.

- Mander, H. et Kingdon, D. (2015). The evolution of cognitive-behavioral therapy for psychosis. *Psychol Res Behav Manag*, 8, 63-69. <https://doi.org/10.2147/prbm.S52267>
- Manzoni, G. M., Cesa, G. L., Bacchetta, M., Castelnuovo, G., Conti, S., Gaggioli, A., Mantovani, F., Molinari, E., Cardenas-Lopez, G. et Riva, G. (2016, Feb). Virtual Reality-Enhanced Cognitive-Behavioral Therapy for Morbid Obesity: A Randomized Controlled Study with 1 Year Follow-Up. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 19(2), 134-140. <https://doi.org/10.1089/cyber.2015.0208>
- Maples-Keller, J. L., Bunnell, B. E., Kim, S. J. et Rothbaum, B. O. (2017, May/June). The Use of Virtual Reality Technology in the Treatment of Anxiety and Other Psychiatric Disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 25(3), 103-113. <https://doi.org/10.1097/hrp.000000000000138>
- Markus, H. et Wurf, E. (1987). The dynamic self-concept: A social psychological perspective. *Annual review of psychology*, 38(1), 299-337.
- Mawson, A., Berry, K., Murray, C. et Hayward, M. (2011). Voice hearing within the context of hearers' social worlds: An interpretative phenomenological analysis. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 84(3), 256-272.
- Mawson, A., Cohen, K. et 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.
- May, R. et Longden, E. (2010). Self-help approaches to hearing voices. Dans *Hallucinations: A guide to treatment and management*. (p. 257-278). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199548590.003.0014>
- Mayhew, S. L., Gilbert, P. et Practice. (2008). Compassionate mind training with people who hear malevolent voices: A case series report. *Clinical Psychology Psychotherapy: An International Journal of Theory*, 15(2), 113-138.
- McCarthy-Jones, Trauer, T., Mackinnon, A., Sims, E., Thomas, N. et Copolov, D. (2014). A new phenomenological survey of auditory hallucinations: evidence for subtypes and implications for theory and practice. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 231-235.
- McCarthy-Jones, S., Marriott, M., Knowles, R., Rowse, G. et Thompson, A. R. (2013). What is psychosis? A meta-synthesis of inductive qualitative studies exploring the experience of psychosis. *Psychosis*, 5(1), 1-16.
- McCarthy-Jones, S., Thomas, N., Strauss, C., Dodgson, G., Jones, N., Woods, A., Brewin, C. R., Hayward, M., Stephane, M., Barton, J., Kingdon, D. et Sommer, I. E. (2014a, Jul). Better than mermaids and stray dogs? Subtyping auditory verbal hallucinations and its implications for research and practice. *Schizophr Bull*, 40 Suppl 4, S275-284. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu018>
- McCarthy-Jones, S., Thomas, N., Strauss, C., Dodgson, G., Jones, N., Woods, A., Brewin, C. R., Hayward, M., Stephane, M., Barton, J., Kingdon, D. et Sommer, I. E. (2014b, Jul). Better

than mermaids and stray dogs? Subtyping auditory verbal hallucinations and its implications for research and practice. *Schizophr Bull*, 40 Suppl 4(Suppl 4), S275-284. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu018>

- McDonagh, M. S., Dana, T., Selph, S., Devine, E. B., Cantor, A., Bougatsos, C., Blazina, I., Grusing, S., Fu, R., Kopelovich, S. L., Monroe-DeVita, M. et Haupt, D. W. (2017). AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Dans *Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- McGlashan, T. H. (1984, Jun). The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 41(6), 586-601.
- McGlashan, T. H. (1996). Early detection and intervention in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 22(2), 327-345.
- McHugh, R. K., Hearon, B. A. et Otto, M. W. (2010, Sep). Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 33(3), 511-525. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.012>
- McKenna, P. et Kingdon, D. (2014, Mar 25). Has cognitive behavioural therapy for psychosis been oversold? *BMJ*, 348, g2295. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2295>
- McRenolds, D., Mehta, P. et Nasrallah, H. A. (2013). Evaluation and treatment strategies in patients with schizophrenia and comorbid depression. *Psychiatric Annals*, 43(10), 446-453.
- Meltzer, H. Y. (1989). Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 Suppl, S18-27. <https://doi.org/10.1007/bf00442554>
- Meltzer, H. Y. (1997, 1997/01). Treatment-Resistant Schizophrenia - The Role of Clozapine. *Current Medical Research and Opinion*, 14(1), 1-20. <https://doi.org/10.1185/03007999709113338>
- Meyerbröker, K., Emmelkamp, P. M. et anxiety. (2010). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a systematic review of process-and-outcome studies. *Depression and anxiety*, 27(10), 933-944.
- Miller, A. L. et Craig, C. S. (2002). Combination antipsychotics: pros, cons, and questions. *Schizophr Bull*, 28(1), 105-109. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006912>
- Miyahira, S. D., Folen, R. A., Stetz, M., Rizzo, A. et Kawasaki, M. M. (2010). Use of immersive virtual reality for treating anger. *Studies in health technology and informatics*, 154, 82-86.
- Morina, N., Ijntema, H., Meyerbroker, K. et Emmelkamp, P. M. (2015, Nov). 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. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.08.010>

- Morrison, A., Renton, J., Dunn, H., Williams, S. et Bentall, R. (2004). *Cognitive therapy for psychosis: A formulation-based approach*. Routledge.
- Morrison, A. P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: an integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behavioural Cognitive Psychotherapy*, 29(3), 257-276.
- Morrison, A. P. et Barratt, S. (2010, Jan). What are the components of CBT for psychosis? A Delphi study. *Schizophr Bull*, 36(1), 136-142. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp118>
- Morrison, A. P., Nothard, S., Bowe, S. E. et Wells, A. (2004, Nov). Interpretations of voices in patients with hallucinations and non-patient controls: a comparison and predictors of distress in patients. *Behav Res Ther*, 42(11), 1315-1323. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2003.08.009>
- Morrison, A. P. et Renton, J. C. (2001). Cognitive therapy for auditory hallucinations: a theory-based approach. *Cognitive and Behavioral Practice*, 8(2), 147-160.
- Mouchlianitis, E., Bloomfield, M. A., Law, V., Beck, K., Selvaraj, S., Rasquinha, N., Waldman, A., Turkheimer, F. E., Egerton, A., Stone, J. et Howes, O. D. (2016, May). Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive. *Schizophr Bull*, 42(3), 744-752. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv151>
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., AlMazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Bahalim, A. N., Barker-Collo, S., Barrero, L. H., Bartels, D. H., Basáñez, M.-G., Baxter, A., Bell, M. L., Benjamin, E. J., Bennett, D., Bernabé, E., Bhalla, K., Bhandari, B., Bikbov, B., Abdulhak, A. B., Birbeck, G., Black, J. A., Blencowe, H., Blore, J. D., Blyth, F., Bolliger, I., Bonaventure, A., Boufous, S., Bourne, R., Boussinesq, M., Braithwaite, T., Brayne, C., Bridgett, L., Brooker, S., Brooks, P., Brugha, T. S., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Buckle, G., Budke, C. M., Burch, M., Burney, P., Burstein, R., Calabria, B., Campbell, B., Canter, C. E., Carabin, H., Carapetis, J., Carmona, L., Cella, C., Charlson, F., Chen, H., Cheng, A. T.-A., Chou, D., Chugh, S. S., Coffeng, L. E., Colan, S. D., Colquhoun, S., Colson, K. E., Condon, J., Connor, M. D., Cooper, L. T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K. C., Couser, W., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cross, M., Dabhadkar, K. C., Dahiya, M., Dahodwala, N., Damsere-Derry, J., Danaei, G., Davis, A., Leo, D. D., Degenhardt, L., Dellavalle, R., Delossantos, A., Denenberg, J., Derrett, S., Des Jarlais, D. C., Dharmaratne, S. D., Dherani, M., Diaz-Torne, C., Dolk, H., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Edmond, K., Elbaz, A., Ali, S. E., Erskine, H., Erwin, P. J., Espindola, P., Ewoigbokhan, S. E., Farzadfar, F., Feigin, V., Felson, D. T., Ferrari, A., Ferri, C. P., Fèvre, E. M., Finucane, M. M., Flaxman, S., Flood, L., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fowkes, F. G. R., Fransen, M., Freeman, M. K., Gabbe, B. J., Gabriel, S. E., Gakidou, E., Ganatra, H. A., Garcia, B., Gaspari, F., Gillum, R. F., Gmel, G., Gonzalez-Medina, D., Gosselin, R., Grainger, R., Grant, B., Groeger, J., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R.,

Haagsma, J., Hagan, H., Halasa, Y. A., Hall, W., Haring, D., Haro, J. M., Harrison, J. E., Havmoeller, R., Hay, R. J., Higashi, H., Hill, C., Hoen, B., Hoffman, H., Hotez, P. J., Hoy, D., Huang, J. J., Ibeanusi, S. E., Jacobsen, K. H., James, S. L., Jarvis, D., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Jonas, J. B., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Kawakami, N., Keren, A., Khoo, J.-P., King, C. H., Knowlton, L. M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Laden, F., Lalloo, R., Laslett, L. L., Lathlean, T., Leasher, J. L., Lee, Y. Y., Leigh, J., Levinson, D., Lim, S. S., Limb, E., Lin, J. K., Lipnick, M., Lipshultz, S. E., Liu, W., Loane, M., Ohno, S. L., Lyons, R., Mabweijano, J., MacIntyre, M. F., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Manivannan, S., Marcenes, W., March, L., Margolis, D. J., Marks, G. B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B. M., McAnulty, J. H., McDermott, M. M., McGill, N., McGrath, J., Medina-Mora, M. E., Meltzer, M., Memish, Z. A., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Meyer, A.-C., Miglioli, V., Miller, M., Miller, T. R., Mitchell, P. B., Mock, C., Mocumbi, A. O., Moffitt, T. E., Mokdad, A. A., Monasta, L., Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moran, A., Morawska, L., Mori, R., Murdoch, M. E., Mwaniki, M. K., Naidoo, K., Nair, M. N., Naldi, L., Narayan, K. M. V., Nelson, P. K., Nelson, R. G., Nevitt, M. C., Newton, C. R., Nolte, S., Norman, P., Norman, R., O'Donnell, M., O'Hanlon, S., Olives, C., Omer, S. B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Page, A., Pahari, B., Pandian, J. D., Rivero, A. P., Patten, S. B., Pearce, N., Padilla, R. P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Phillips, M. R., Pierce, K., Pion, S., Polanczyk, G. V., Polinder, S., Pope, C. A., III, Popova, S., Porrini, E., Pourmalek, F., Prince, M., Pullan, R. L., Ramaiah, K. D., Ranganathan, D., Razavi, H., Regan, M., Rehm, J. T., Rein, D. B., Remuzzi, G., Richardson, K., Rivara, F. P., Roberts, T., Robinson, C., De Leòn, F. R., Ronfani, L., Room, R., Rosenfeld, L. C., Rushton, L., Sacco, R. L., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Schwebel, D. C., Scott, J. G., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shepard, D. S., Shin, H., Shivakoti, R., Silberberg, D., Singh, D., Singh, G. M., Singh, J. A., Singleton, J., Sleet, D. A., Sliwa, K., Smith, E., Smith, J. L., Stapelberg, N. J. C., Steer, A., Steiner, T., Stolk, W. A., Stovner, L. J., Sudfeld, C., Syed, S., Tamburlini, G., Tavakkoli, M., Taylor, H. R., Taylor, J. A., Taylor, W. J., Thomas, B., Thomson, W. M., Thurston, G. D., Tleyjeh, I. M., Tonelli, M., Towbin, J. A., Truelsen, T., Tsilimbaris, M. K., Ubeda, C., Undurraga, E. A., van der Werf, M. J., van Os, J., Vavilala, M. S., Venketasubramanian, N., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weatherall, D. J., Weinstock, M. A., Weintraub, R., Weisskopf, M. G., Weissman, M. M., White, R. A., Whiteford, H., Wiebe, N., Wiersma, S. T., Wilkinson, J. D., Williams, H. C., Williams, S. R. M., Witt, E., Wolfe, F., Woolf, A. D., Wulf, S., Yeh, P.-H., Zaidi, A. K. M., Zheng, Z.-J., Zonies, D. et Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2197-2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)

Naeem, F., Farooq, S. et Kingdon, D. (2015). Cognitive behavioural therapy (brief versus standard duration) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010646.pub3>

Nakajima, S., Takeuchi, H., Plitman, E., Fervaha, G., Gerretsen, P., Caravaggio, F., Chung, J. K., Iwata, Y., Remington, G. et Graff-Guerrero, A. (2015, May). Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*, 164(1-3), 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.043>

- Nayani, T. H. et David, A. S. (1996, Jan). The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med*, 26(1), 177-189.
- Nelson, B., Torregrossa, L., Thompson, A., Sass, L. A., Park, S., Hartmann, J. A., McGorry, P. D. et Alvarez-Jimenez, M. (2020). Improving treatments for psychotic disorders: beyond cognitive behaviour therapy for psychosis. *Psychosis*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/17522439.2020.1742200>
- Nielsen, J., Correll, C. U., Manu, P. et Kane, J. M. (2013, Jun). Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*, 74(6), 603-613; quiz 613. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08064>
- Nucifora, F. C., Jr., Woznica, E., Lee, B. J., Cascella, N. et Sawa, A. (2018, Aug 29). Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Olagunju, A. T., Clark, S. R. et Baune, B. T. (2018, Nov). Clozapine and Psychosocial Function in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*, 32(11), 1011-1023. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0565-x>
- Opris, D., Pinteá, S., Garcia-Palacios, A., Botella, C., Szamoskozi, S. et David, D. (2012, Feb). Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a quantitative meta-analysis. *Depress Anxiety*, 29(2), 85-93. <https://doi.org/10.1002/da.20910>
- Paliwal, P., Hyman, S. M. et Sinha, R. (2008). Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*, 93(3), 252-259. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.10.002>
- Pallavicini, F., Cipresso, P., Raspelli, S., Grassi, A., Serino, S., Vigna, C., Triberti, S., Villamira, M., Gaggioli, A. et Riva, G. (2013, Feb 11). Is virtual reality always an effective stressors for exposure treatments? Some insights from a controlled trial. *BMC Psychiatry*, 13, 52. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-13-52>
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S. et Bostwick, J. M. (2005, Mar). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*, 62(3), 247-253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
- Park, C. B., Choi, J. S., Park, S. M., Lee, J. Y., Jung, H. Y., Seol, J. M., Hwang, J. Y., Gwak, A. R. et Kwon, J. S. (2014, Apr). Comparison of the effectiveness of virtual cue exposure therapy and cognitive behavioral therapy for nicotine dependence. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 17(4), 262-267. <https://doi.org/10.1089/cyber.2013.0253>
- Park, K. M., Ku, J., Choi, S. H., Jang, H. J., Park, J. Y., Kim, S. I. et Kim, J. J. (2011, Sep 30). A virtual reality application in role-plays of social skills training for schizophrenia: a randomized, controlled trial. *Psychiatry Res*, 189(2), 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.003>

- Park, M. J., Kim, D. J., Lee, U., Na, E. J. et Jeon, H. J. (2019). A Literature Overview of Virtual Reality (VR) in Treatment of Psychiatric Disorders: Recent Advances and Limitations. *Front Psychiatry, 10*, 505. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00505>
- Parsons, S. (2016, 2016/11/01/). Authenticity in Virtual Reality for assessment and intervention in autism: A conceptual review. *Educational Research Review, 19*, 138-157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.edurev.2016.08.001>
- Parsons, S. et Mitchell, P. (2002, Jun). The potential of virtual reality in social skills training for people with autistic spectrum disorders. *J Intellect Disabil Res, 46*(Pt 5), 430-443. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2002.00425.x>
- Paulik, G. (2012, Nov-Dec). The role of social schema in the experience of auditory hallucinations: a systematic review and a proposal for the inclusion of social schema in a cognitive behavioural model of voice hearing. *Clinical Psychology & Psychotherapy, 19*(6), 459-472. <https://doi.org/10.1002/cpp.768>
- Paulik, G., Hayward, M. et Birchwood, M. (2013, Oct). Cognitive Behavioural Relating Therapy (CBRT) for voice hearers: a case study. *Behav Cogn Psychother, 41*(5), 626-631. <https://doi.org/10.1017/s1352465812001014>
- Pérez-Álvarez, M., García-Montes, J. M., Perona-Garcelán, S., & Vallina-Fernández, O. (2008). Changing relationship with voices: new therapeutic perspectives for treating hallucinations. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice, 15*(2), 75-85.
- Pericot-Valverde, I., Garcia-Rodriguez, O., Ferrer-Garcia, M., Secades-Villa, R. et Gutierrez-Maldonado, J. (2012). Virtual reality for smoking cessation: a case report. *Stud Health Technol Inform, 181*, 292-296.
- Peters, E. (2014, Aug). An oversimplification of psychosis, its treatment, and its outcomes? *Br J Psychiatry, 205*(2), 159-160. <https://doi.org/10.1192/bjp.205.2.159a>
- Petitti, D. B. (2000). *Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine*. Oxford University Press.
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., Kane, J. M., Sanghani, S., Goldberg, T. E., John, M. et Mendelowitz, A. (2015, Jan). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry, 172*(1), 52-58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
- Pinikahana, J., Happell, B., Hope, J. et Keks, N. A. (2002). Quality of life in schizophrenia: a review of the literature from 1995 to 2000. *International journal of mental health nursing, 11*(2), 103-111.
- Pinninti, N., Rathod, S. et Pradhan, B. (2016). *Brief Interventions for Psychosis: A Clinical Compendium*. Springer.

- Piotrowski, P., Gondek, T. M., Królicka-Deręgowska, A., Misiak, B., Adamowski, T. et Kiejna, A. (2017, Jun). Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. *Psychiatr Danub*, 29(2), 108-120. <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.108>
- Pontillo, M., De Crescenzo, F., Vicari, S., Pucciarini, M. L., Averna, R., Santonastaso, O. et Armando, M. (2016, Sep 22). Cognitive behavioural therapy for auditory hallucinations in schizophrenia: A review. *World J Psychiatry*, 6(3), 372-380. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i3.372>
- Porcelli, S., Balzarro, B. et Serretti, A. (2012, Mar). Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22(3), 165-182. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>
- Pot-Kolder, R., Geraets, C. N. W., Veling, W., van Beilen, M., Staring, A. B. P., Gijssman, H. J., Delespaul, P. et van der Gaag, M. (2018, Mar). Virtual-reality-based cognitive behavioural therapy versus waiting list control for paranoid ideation and social avoidance in patients with psychotic disorders: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*, 5(3), 217-226. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30053-1](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30053-1)
- Powers, M. B. et Emmelkamp, P. M. G. (2008, 4//). Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(3), 561-569. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.04.006>
- Pradhan, B., Pinninti, N. et Rathod, S. (2016). *Brief Interventions for Psychosis: A Clinical Compendium*. Springer.
- Puolakka, K. et Pitkänen, A. (2019, 2019/10/01/). Effectiveness of psychosocial interventions on quality of life of patients with schizophrenia and related disorders: A systematic review. *Archives of Psychiatric Nursing*, 33(5), 73-82. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apnu.2019.07.001>
- Rachid, F. (2018). Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: a review. *Psychiatry Research*, 262, 363-372.
- Rami-Gonzalez, L., Bernardo, M., Boget, T., Salamero, M., Gil-Verona, J. A. et Junque, C. J. T. j. o. E. (2001). Subtypes of memory dysfunction associated with ECT: characteristics and neurobiological bases. *17(2)*, 129-135.
- Rebenitsch, L. et Owen, C. (2016, 2016/06/01). Review on cybersickness in applications and visual displays. *Virtual Reality*, 20(2), 101-125. <https://doi.org/10.1007/s10055-016-0285-9>
- Rector, N. A. et Beck, A. T. (2001, 2001/05). Cognitive Behavioral Therapy for Schizophrenia: An Empirical Review. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(5), 278-287. <https://doi.org/10.1097/00005053-200105000-00002>
- Remington, G., Addington, D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T. et Teehan, M. (2017). Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 604-616.

- Remington, G., Foussias, G., Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Lee, J. et Hahn, M. J. C. t. o. i. p. (2016). Treating negative symptoms in schizophrenia: an update. *3*(2), 133-150.
- Riva, G. (2005). Virtual reality in psychotherapy: review. *CyberPsychology & Behavior*, *8*(3), 220-230.
- Rizzo, A. et Kim, G. (2005, 01/01). A SWOT Analysis of the Field of Virtual Rehabilitation and Therapy. *Presence Teleoperators & Virtual Environments*, *14*, 119-146.
- Rizzo, A. A., Buckwalter, J. G. et Neumann, U. (1997). Virtual reality and cognitive rehabilitation: A brief review of the future. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *12*(6), 1-15. <https://doi.org/10.1097/00001199-199712000-00002>
- Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M. J., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., Chakos, M. et Mayerhoff, D. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of general psychiatry*, *56*(3), 241-247.
- Romme, M. et Escher, S. (2010). Personal history and hearing voices.
- Romme, M. A. et Escher, A. D. (1989). Hearing voices. *Schizophrenia Bulletin*, *15*(2), 209-216.
- Rosen, C., Jones, N., Chase, K. A., Grossman, L. S., Gin, H. et Sharma, R. P. (2015). Self, Voices and Embodiment: A Phenomenological Analysis. *J Schizophr Res*, *2*(1).
- Rosenquist, P. B., Ahmed, A. O. et McCall, W. V. (2014). Therapeutic brain stimulation in treatment-resistant schizophrenia. Dans *Treatment-Refractory Schizophrenia* (p. 107-120). Springer.
- Rovira, A., Swapp, D., Spanlang, B. et Slater, M. (2009). The Use of Virtual Reality in the Study of People's Responses to Violent Incidents. *Front Behav Neurosci*, *3*, 59. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.059.2009>
- Rus-Calafell, M., Garety, P., Sason, E., Craig, T. J. K. et Valmaggia, L. R. (2018, Feb). Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: a systematic review of its utility, acceptability and effectiveness. *Psychol Med*, *48*(3), 362-391. <https://doi.org/10.1017/s0033291717001945>
- Rus-Calafell, M., Gutiérrez-Maldonado, J., Ortega-Bravo, M., Ribas-Sabaté, J. et Caqueo-Urizar, A. (2013, Feb). A brief cognitive-behavioural social skills training for stabilised outpatients with schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res*, *143*(2-3), 327-336. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.014>
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. W. et Olfson, M. J. N. (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *32*(1), 244.

- Saha, S., Chant, D. et McGrath, J. (2007, Oct). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), 1123-1131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G. et Leucht, S. (2016). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 199-210.
- Sarin, F., Wallin, L. et Widerlov, B. (2011, Jun). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nord J Psychiatry*, 65(3), 162-174. <https://doi.org/10.3109/08039488.2011.577188>
- Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J. E. et Day, R. (1986, Nov). 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.
- Shah, L. B., Torres, S., Kannusamy, P., Chng, C. M., He, H. G. et Klainin-Yobas, P. (2015, Feb). Efficacy of the virtual reality-based stress management program on stress-related variables in people with mood disorders: the feasibility study. *Arch Psychiatr Nurs*, 29(1), 6-13. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2014.09.003>
- Shawyer, F., Farhall, J., Mackinnon, A., Trauer, T., Sims, E., Ratcliff, K., Lerner, C., Thomas, N., Castle, D. et Mullen, P. (2012). A randomised controlled trial of acceptance-based cognitive behavioural therapy for command hallucinations in psychotic disorders. *Behav Res Ther*, 50(2), 110-121.
- Shawyer, F., Farhall, J., Thomas, N., Hayes, S. C., Gallop, R., Copolov, D. et Castle, D. J. (2017, Feb). Acceptance and commitment therapy for psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 210(2), 140-148. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.182865>
- Siris, S. G. et Bench, C. (2003). Depression and schizophrenia. *Schizophrenia*, 2, 142-167.
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R. et Kisely, S. (2016). Clozapine v. first-and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 209(5), 385-392.
- Siskind, D., Siskind, V. et Kisely, S. (2017, Nov). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*, 62(11), 772-777. <https://doi.org/10.1177/0706743717718167>
- Slater, M. (2004, 08/01). How Colorful Was Your Day? Why Questionnaires Cannot Assess Presence in Virtual Environments. *Presence*, 13, 484-493. <https://doi.org/10.1162/1054746041944849>

- Slater, M., Steed, A., McCarthy, J. et Maringelli, F. (1998, Sep). The influence of body movement on subjective presence in virtual environments. *Hum Factors*, 40(3), 469-477. <https://doi.org/10.1518/001872098779591368>
- Slotema, C., Aleman, A., Daskalakis, Z. et Sommer, I. J. S. r. (2012). Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *I42(1-3)*, 40-45.
- Smailes, D., Alderson-Day, B., Fernyhough, C., McCarthy-Jones, S. et Dodgson, G. (2015). Tailoring Cognitive Behavioral Therapy to Subtypes of Voice-Hearing. *Front Psychol*, 6, 1933. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01933>
- Smith, B., Fowler, D. G., Freeman, D., Bebbington, P., Bashforth, H., Garety, P., Dunn, G. et Kuipers, E. (2006, Sep). Emotion and psychosis: links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and delusions and hallucinations. *Schizophr Res*, 86(1-3), 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.018>
- Smith, B., Fowler, D. G., Freeman, D., Bebbington, P., Bashforth, H., Garety, P., Dunn, G. et Kuipers, E. (2006). Emotion and psychosis: links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and delusions and hallucinations. *Schizophrenia Research*, 86(1-3), 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.018>
- Somers, J. M., Goldner, E. M., Waraich, P. et Hsu, L. (2006). Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51(2), 100-113.
- Sommer, I. E., Begemann, M. J., Temmerman, A. et Leucht, S. (2012, Sep). Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull*, 38(5), 1003-1011. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr004>
- Sommer, I. E., Kleijer, H. et Hugdahl, K. (2018, May). Toward personalized treatment of hallucinations. *Curr Opin Psychiatry*, 31(3), 237-245. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000416>
- Son, J. H., Lee, S. H., Seok, J. W., Kee, B. S., Lee, H. W., Kim, H. J., Lee, T. K. et Han, D. H. (2015, Jul). Virtual Reality Therapy for the Treatment of Alcohol Dependence: A Preliminary Investigation With Positron Emission Tomography/Computerized Tomography. *J Stud Alcohol Drugs*, 76(4), 620-627. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.620>
- Sorrell, E., Hayward, M. et Meddings, S. (2009, 11/01). Interpersonal Processes and Hearing Voices: A Study of the Association Between Relating to Voices and Distress in Clinical and Non-Clinical Hearers. *Behav Cogn Psychother*, 38, 127-140. <https://doi.org/10.1017/S1352465809990506>
- Spiegel, J. S. (2018). The ethics of virtual reality technology: social hazards and public policy recommendations. *Science engineering ethics*, 24(5), 1537-1550.

- Stephane, M., Thuras, P., Nasrallah, H. et Georgopoulos, A. P. (2003, Jun 1). The internal structure of the phenomenology of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*, 61(2-3), 185-193. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(03\)00013-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(03)00013-6)
- Swanson, J. W., Swartz, M. S., Van Dorn, R. A., Elbogen, E. B., Wagner, H. R., Rosenheck, R. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P. et Lieberman, J. A. (2006, May). A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 490-499. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.490>
- Tai, S. et Turkington, D. (2009, Sep). The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: current practice and recent developments. *Schizophr Bull*, 35(5), 865-873. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp080>
- Taylor, D. M., Smith, L., Gee, S. H. et Nielsen, J. (2012, Jan). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 125(1), 15-24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01792.x>
- Thomas, N. (2015). What's really wrong with cognitive behavioral therapy for psychosis? *Front Psychol*, 6, 323. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00323>
- Thomas, N., Farhall, J. et Shawyer, F. (2015, Mar). Beliefs about voices and schemas about self and others in psychosis. *Behav Cogn Psychother*, 43(2), 209-223. <https://doi.org/10.1017/s1352465813000817>
- Thomas, N., Hayward, M., Peters, E., van der Gaag, M., Bentall, R. P., Jenner, J., Strauss, C., Sommer, I. E., Johns, L. C., Varese, F., García-Montes, J. M., Waters, F., Dodgson, G. et 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.
- Thomas, N., Rossell, S., Farhall, J., Shoawyer, F. et Castle, D. (2011). Cognitive behavioral therapy for auditory hallucinations: effectiveness and predictors of outcome in a specialist clinic. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 39, 129-138.
- Thornicroft, G. (2006). *Shunned: Discrimination against people with mental illness*. Oxford university press.
- Ticknor, B. et Tillinghast, S. (2011). Virtual reality and the criminal justice system: new possibilities for research, training, and rehabilitation. *Journal For Virtual Worlds Research*, 4(2).
- Tiernan, B., Tracey, R. et Shannon, C. (2014). Paranoia and self-concepts in psychosis: a systematic review of the literature. *Psychiatry Research*, 216(3), 303-313. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.003>
- Tiet, Q. Q. et Mausbach, B. (2007). Treatments for patients with dual diagnosis: a review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(4), 513-536.

- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A. et Haukka, J. J. T. L. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *374*(9690), 620-627.
- Torres-González, F., Ibanez-Casas, I., Saldivia, S., Ballester, D., Grandón, P., Moreno-Küstner, B., Xavier, M. et Gómez-Beneyto, M. (2014). Unmet needs in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *10*, 97-110. <https://doi.org/10.2147/ndt.S41063>
- Tsang, M. M. et Man, D. W. (2013, Mar). A virtual reality-based vocational training system (VRVTS) for people with schizophrenia in vocational rehabilitation. *Schizophr Res*, *144*(1-3), 51-62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.024>
- Tuente, S. K., Bogaerts, S., Van Ijzendoorn, S. et Veling, W. (2018). Effect of virtual reality aggression prevention training for forensic psychiatric patients (VRAPT): study protocol of a multi-center RCT. *BMC psychiatry*, *18*(1), 251.
- Turner, Gaag, v. d., Karyotaki et Cuijpers. (2014, 2014/05). Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *American Journal of Psychiatry*, *171*(5), 523-538. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13081159>
- Turner, N., Browne, S., Clarke, M., Gervin, M., Larkin, C., Waddington, J. L. et O'Callaghan, E. (2009). Employment status amongst those with psychosis at first presentation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *44*(10), 863-869.
- Ustohal, L., Sverak, T., Albrechtova, L., Hojgrova, M., Hublova, V. et Kasperek, T. (2016). Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophrenia Treatment—The New Facets. 1st ed. Rijeka: InTech*, 135-150.
- Valiente, C., Espinosa, R., Trucharte, A., Nieto, J. et Martínez-Prado, L. (2019, Jun). The challenge of well-being and quality of life: A meta-analysis of psychological interventions in schizophrenia. *Schizophr Res*, *208*, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.040>
- Valimaki, M., Hatonen, H. M., Lahti, M. E., Kurki, M., Hottinen, A., Metsaranta, K., Riihimaki, T. et Adams, C. E. (2014, Oct 8). Virtual reality for treatment compliance for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*, (10), Cd009928. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009928.pub2>
- Valmaggia, L. R., Latif, L., Kempton, M. J. et Rus-Calafell, M. (2016). Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: an systematic review of recent evidence. *J Psychiatry research*, *236*, 189-195.
- van der Gaag, M., Hageman, M. C. et Birchwood, M. (2003). Evidence for a Cognitive Model of Auditory Hallucinations. *191*(8), 542-545. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000082183.95853.ec>
- van der Gaag, M., Valmaggia, L. R. et Smit, F. (2014, Jun). The effects of individually tailored formulation-based cognitive behavioural therapy in auditory hallucinations and delusions:

a meta-analysis. *Schizophr Res*, 156(1), 30-37.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.016>

- van der Gaag, M., van Oosterhout, B., Daalman, K., Sommer, I. E. et Korrelboom, K. (2012, Jun). Initial evaluation of the effects of competitive memory training (COMET) on depression in schizophrenia-spectrum patients with persistent auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial. *Br J Clin Psychol*, 51(2), 158-171.
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.2011.02025.x>
- Veerman, S. R., Schulte, P. F., Begemann, M. J. et de Haan, L. (2014, Nov). Non-glutamatergic clozapine augmentation strategies: a review and meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*, 47(7), 231-238. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385930>
- Veerman, S. R., Schulte, P. F., Begemann, M. J., Engelsbel, F. et de Haan, L. (2014, Sep). Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*, 47(6), 185-194. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383656>
- Veling, W., Moritz, S. et van der Gaag, M. (2014, Nov). Brave new worlds--review and update on virtual reality assessment and treatment in psychosis. *Schizophr Bull*, 40(6), 1194-1197.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu125>
- Velthorst, E., Koeter, M., van der Gaag, M., Nieman, D. H., Fett, A. K., Smit, F., Staring, A. B., Meijer, C. et de Haan, L. (2015, Feb). Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*, 45(3), 453-465. <https://doi.org/10.1017/s0033291714001147>
- Villeneuve, K., Potvin, S., Lesage, A. et Nicole, L. (2010, 2010/08). Meta-analysis of rates of drop-out from psychosocial treatment among persons with schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 266-270. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.04.003>
- Volavka, J. (2013, Mar). Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Danub*, 25(1), 24-33.
- Wagner, E., Lohrs, L., Siskind, D., Honer, W. G., Falkai, P. et Hasan, A. (2019, Apr). Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *J Psychopharmacol*, 33(4), 423-435.
<https://doi.org/10.1177/0269881118822171>
- Wang, W., Pu, C., Jiang, J., Cao, X., Wang, J., Zhao, M. et Li, C. (2015, Aug 25). Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*, 27(4), 206-219. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215093>
- Ward, H. B., Szabo, S. T. et Rakesh, G. (2018, Jun). Maintenance ECT in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res*, 264, 131-142.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.033>

- Ward, T., Rus-Calafell, M., Ramadhan, Z., Soumelidou, O., Fornells-Ambrojo, M., Garety, P. et Craig, T. K. J. (2020, May 6). AVATAR Therapy for Distressing Voices: A Comprehensive Account of Therapeutic Targets. *Schizophr Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa061>
- Whitley, R. et Crawford, M. (2005). Qualitative research in psychiatry. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(2), 108-114.
- Wiederhold, B. K. et Riva, G. (2019, Jan). Virtual Reality Therapy: Emerging Topics and Future Challenges. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 22(1), 3-6. <https://doi.org/10.1089/cyber.2018.29136.bkw>
- Wiederhold, B. K. et Wiederhold, M. D. (2005). *Virtual reality therapy for anxiety disorders: Advances in evaluation and treatment*. American Psychological Association.
- Wiersma, D., Wanderling, J., Dragomirecka, E., Ganey, K., Harrison, G., Der Heiden, W. A., Nienhuis, F. et Walsh, D. (2000). Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychological Medicine*, 30(5), 1155-1167.
- Woods, A., Jones, N., Alderson-Day, B., Callard, F. et Fernyhough, C. (2015, Apr). Experiences of hearing voices: analysis of a novel phenomenological survey. *Lancet Psychiatry*, 2(4), 323-331. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(15\)00006-1](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(15)00006-1)
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B. et Tarrier, N. (2007, 2007/05/04). Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Effect Sizes, Clinical Models, and Methodological Rigor. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 523-537. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm114>
- Yardley, L. (2000). Dilemmas in qualitative health research. *Psychology and health*, 15(2), 215-228.
- Youn, T., Jeong, S. H., Kim, Y. S. et Chung, I. W. (2019). Long-term clinical efficacy of maintenance electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia on clozapine. *Psychiatry Research*, 273, 759-766.
- Yung, A. R. et McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia bulletin*, 22(2), 353-370.
- Zilboorg, G. (1956). The problem of ambulatory schizophrenias. *American Journal of Psychiatry*, 113(6), 519-525.
- Zimmermann, G., Favrod, J., Trieu, V. H. et Pomini, V. (2005, 9/1/). The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 77(1), 1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.018>
- Zinzow, H. M., Brooks, J. O., Rosopa, P. J., Jeffirs, S., Jenkins, C., Seeanner, J., McKeeman, A. et Hodges, L. F. (2018). Virtual reality and cognitive-behavioral therapy for driving anxiety and aggression in veterans: a pilot study. *Cognitive behavioral practice*, 25(2), 296-309.

