



HAL
open science

Thérapies innovantes et approches relationnelles dans la prise en charge des hallucinations auditives persistantes de la schizophrénie résistante et ultra-résistante : revue de la littérature

Ana-Raluca Lefebvre

► To cite this version:

Ana-Raluca Lefebvre. Thérapies innovantes et approches relationnelles dans la prise en charge des hallucinations auditives persistantes de la schizophrénie résistante et ultra-résistante : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02938083

HAL Id: dumas-02938083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02938083>

Submitted on 14 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 mai 2020

Par

Madame LEFEBVRE (née BOSTINA) Ana-Raluca

Né (e) le 29 décembre 1988 à Drobeta Turnu-Severin (*Roumanie*)

TITRE DE LA THÈSE :

Thérapies innovantes et approches relationnelles dans la prise en charge des hallucinations auditives persistantes de la schizophrénie résistante et ultra-résistante : revue de la littérature

Président : Madame le Professeur BRAZO Perrine

Membres : Monsieur le Professeur DELAMILLIEURE Pascal

Monsieur le Professeur AGOSTINI Denis

Monsieur le Docteur NATHOU Clément

Madame le Docteur AGOSTINI Caroline

Directeur de thèse : Dr NATHOU Clément

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie

M.DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.DEFER Gilles	Neurologie
M.DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie

M.LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.MAHE Marc-André	Cancérologie
M.MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.NORMAND Hervé	Physiologie
M.PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M.ROUPIE Éric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.TILLOU Xavier	Urologie
M.TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M.HURALT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M.VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie

M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury pour le temps qu'ils ont consacré à l'évaluation de ce travail.

Je souhaite remercier mon directeur de thèse **Docteur Clément NATHOU** sans qui vous ne liriez pas ces phrases. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait confiance en acceptant de m'accompagner dans la rédaction de mon mémoire de DES et ma thèse de médecine. Au-delà de ces incontestables compétences professionnelles, son soutien et son humanisme immesurable m'ont permis d'avancer sur ces écrits en pleine sérénité. Je te remercie infiniment pour ta disponibilité, ta gentillesse infinie, pour tes conseils et tes relectures très constructives ainsi que pour l'intérêt que tu m'as suscité pour la symptomatologie psychotique.

Je tiens aussi à remercier Madame la **Professeuse Perrine BRAZO** qui me fait l'honneur de juger ce travail et qui a bien voulu accepter de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude. Ce fût un privilège et un honneur de vous avoir eu comme coordinatrice pendant l'internat.

Mes remerciements vont également vers Monsieur le **Professeur DELAMILLIEURE Pascal**. C'est pour moi un réel honneur que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect, de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

Je tiens également remercier Monsieur le **Professeur AGOSTINI Denis** qui me fait l'honneur de participer au jury de soutenance. Je vous remercie profondément pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Je voudrais grandement remercier Madame le **Docteur Caroline AGOSTINI** d'avoir cru en moi, d'avoir été un merveilleux maître de stage et m'avoir apporté un indescriptible soutien lors des moments douloureux. Merci de m'avoir partagé tes connaissances et ton savoir faire. Ce fût un privilège de pouvoir travailler avec toi et surtout de t'avoir connue ! Je te suis fortement reconnaissante pour l'intérêt que tu portes à mon travail et l'aide précieuse que tu as pu m'apporter.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à l'ensemble des personnes qui m'ont accompagnée durant mon internat.

Aux différents médecins dont j'ai eu l'occasion de rencontrer pendant mon internat, à tous mes maitres de stage, chefs de service, praticiens hospitaliers et aux équipes soignantes, auprès desquelles j'ai pu effectuer mon internat. Je vous remercie de m'avoir permis de tant apprendre à vos côtés !

Je remercie également très fortement mon maitre de stage qui m'a inspiré le plus et qui m'a également donné un autre sens de vision de la psychiatrie. Merci au Docteur Nicolas BABINET pour les trois merveilleux stages que j'ai passés dans son service. Vous m'avez enrichi l'esprit avec vos réflexions et vos acheminements originaux !! Merci de m'avoir appris à réfléchir autrement que par le biais de la neurobiologie.

A tous les patients que j'ai pu rencontrer pendant mon internat. Merci d'avoir contribué à mon évolution.

A mes co-internes proches : Adelina, Oana, Elena et Jonathan.

Je remercie ma famille et mes amis qui m'ont soutenu chacun à leur manière. Merci à papa pour le merveilleux père et grand-père que tu es. Merci à la plus forte et courage des femmes, à ma maman, à mon ange qui est parti beaucoup trop tôt et qui attendait avec tant d'impatience la soutenance.... Merci d'avoir cru en moi et d'avoir accepté ma décision de vivre loin de vous et de notre pays. Merci à ma mamie que j'adore !

Merci à Mathilde, Agathe et Alexandra pour votre amitié ; à toute l'équipe de Vastel et Evrecy - vous êtes tous exceptionnelles et travailler avec vous c'est un réel plaisir !!

A Céline et Manu! Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre aide si précieux.

Cette thèse n'aurait pas pu voir le jour sans la patience et la sagesse de mon fils Dario. Merci d'avoir laissé maman écrire « ses deux livres ». Je suis si fière d'être ta maman mon trésor !

J'espère n'avoir oublié personne, et si c'était le cas, je vous fais mes plus plates excuses.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVATAR : Audio Visual Assisted Therapy Aid for Refractory Auditory Hallucinations

BAVQ – R : the revised Beliefs About Voices Questionnaire // echelle révisée des croyances au sujet des voix

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

CAVE : Cave Automatic Virtual Environment

CBTp : Cognitive Behavioral Therapy for psychosis

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FGA : First Generation Antipsychotics

GTS : gyrus temporal supérieur

HAV : Hallucinations Acoustico-Verbales

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MG : Matière Grise

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSYRATS-AH : psychotic symptom rating scales - auditory hallucinations subscale

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TRV : Thérapie par Réalité Virtuelle

VRET : Virtual Reality Exposure Therapy

ECT : électro - convulsivothérapie

rTMS : répétitive Transcranial Magnetic Stimulation

RV : Réalité Virtuelle

tDCS : transcranial Direct Current Stimulation

SGA : Second Generation Antipsychotics

SRT : Schizophrénie Résistante au Traitement

Sommaire

Introduction.....	1
1. Hallucinations Acoustico-Verbales	4
1.1 Généralités et définition du phénomène hallucinatoire	4
1.2 Imagerie cérébrale, neurobiologie et hallucinations auditives	8
1.3 Théories explicatives des hallucinations auditives	14
2. Moyens thérapeutiques	21
2.1 Thérapeutique pharmacologique et résistance.....	21
2.2 Thérapeutique non pharmacologique.....	27
2.2.1 Stimulation cérébrale	28
2.2.2 Les psychothérapies	29
3. Thérapie AVATAR.....	36
3.1 Place de la réalité virtuelle en psychiatrie.....	36
3.1.1 Réalité virtuelle, immersion et présence.....	36
3.1.2 Les applications thérapeutiques de la réalité virtuelle en psychiatrie	39
3.2 Principe	44
3.3 Méthode	46
3.4 Effets.....	49
3.5 Déroulement d'une intervention thérapeutique AVATAR.....	53
3.6 Les mécanismes d'action de la thérapie AVATAR.....	55
4. Discussion	59
5. Conclusion.....	66
Bibliographie	68

Introduction

Les hallucinations auditives (HAV) représentent un des symptômes cardinaux de la pathologie schizophrénique. Environ 60 à 70% des personnes atteintes de schizophrénie rapportent des hallucinations verbales auditives, qui sont généralement de nature péjorative et menaçante.

Eugen Bleuler les décrivait initialement comme un symptôme accessoire, puis elles ont été cataloguées comme des symptômes de premier rang, nous constatons qu'elles ont pris une place importante dans la clinique et la recherche thérapeutique depuis les années 1980, époque à laquelle elles ont été décrites comme étant des symptômes positifs.

Bien qu'habituellement les traitements antipsychotiques réduisent efficacement les hallucinations chez de nombreuses personnes, environ 25% des personnes atteintes de troubles psychotiques continuent à percevoir des hallucinations acoustico-verbales en étant traitées avec des antipsychotiques. (Shergill et al., 1998)

Dans le cas d'HAV réfractaires, la clozapine est considérée comme le traitement de première intention. Sa supériorité en termes d'efficacité clinique a été démontrée à plusieurs reprises, notamment pour ce qui concerne la réduction de la symptomatologie positive.

Néanmoins, il est indispensable de prendre en compte les presque 40% de patients qui sont résistants même à la clozapine, ce qui représente au total jusqu'à 15% des patients souffrant de schizophrénie, alors qualifiées d'ultrarésistantes. Cette résistance a pour conséquence de devoir s'orienter vers des pratiques de poly-médication impliquant des associations médicamenteuses dans un but d'augmentation ou potentialisation thérapeutique, ce qui n'est pas sans risque et pourtant régulièrement sans plus d'efficacité. (Mace and Taylor, 2015; Taylor, 2017; Taylor et al., 2012).

Nous ne disposons pas actuellement de molécule ayant une action thérapeutique spécifique pour les hallucinations auditives, qui pourrait avoir un intérêt considérable dans la prise en charge des patients résistants et ultrarésistants.

En conséquence, il existe un intérêt considérable pour le développement de nouvelles thérapies spécifiquement ciblées sur la réduction des hallucinations auditives verbales persistantes, pour la population des patients schizophrènes. L'objectif majeur de ces nouvelles thérapies est d'être bien tolérée, sans interaction ou effet indésirable, de pouvoir être administrées à un grand nombre de personnes sans restriction médicales majeures et évidemment, de générer un amendement des HAV résistantes aux traitements médicamenteux. Ces alternatives thérapeutiques sont représentées actuellement en grande partie par différentes techniques de stimulation cérébrale (invasive ou non invasive).

Récemment, il existe une nouvelle vague d'approches relationnelles dans lesquelles les expériences de celui qui est nommé « l'auditeur » (entendeur des hallucinations auditives) sont introduites dans la thérapie d'une nouvelle manière, permettant une interaction « face à face » avec une représentation numérique appelée « avatar », dont le discours correspond étroitement à la voix de persécution. Il semble que grâce à cette nouvelle thérapie appelée « thérapie AVATAR », la voix qui est initialement omnipotente relâche son emprise sur l'auditeur et devient de plus en plus conciliante, est mieux tolérée avec un impact moindre sur le patient.

Dans le premier chapitre de cette thèse, nous introduirons le phénomène d'HAV avec un bref historique sur le sujet, les structures anatomiques impliquées dans leur genèse et les modifications neurobiologiques en lien avec ce symptôme, et enfin nous évoquerons les théories explicatives de ce phénomène.

Le deuxième chapitre sera consacré aux thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses des HAV dans la schizophrénie et sur la résistance thérapeutique.

Puis, le troisième chapitre, portera sur la place de la réalité virtuelle médicale en psychiatrie et les spécificités de la thérapie AVATAR dans la prise en charge thérapeutique des HAV.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est d'une part d'essayer de mieux comprendre le phénomène hallucinatoire présent chez les patients schizophrènes et d'autre part de pouvoir comprendre l'utilité et l'intérêt des thérapeutiques non médicamenteuses par approche relationnelle – et les spécificités apportées par la réalité virtuelle ou la thérapie AVATAR dans la prise en charge de ce phénomène.

1. Hallucinations Acoustico-Verbales

Nous allons donc nous intéresser ici à ce phénomène perceptif dans l'idée de comprendre les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-jacents étant à l'origine de ce symptôme qui semble impacter toutes les dimensions de la vie personnelle, sociale et professionnelle.

1.1 Généralités et définition du phénomène hallucinatoire

L'étymologie du mot hallucination vient du latin « hallucinatio » qui signifie « méprise », de hallucinatus, hallucinari qui signifient « errer » et « divaguer », ce qui met en exergue le caractère non contrôlable de ce phénomène.

Les hallucinations acoustico-verbales (HAV) sont définies comme des perceptions ou des sensations éprouvées par un individu éveillé en l'absence de stimulations internes ou externes appropriées. Ainsi, un des deux critères diagnostiques propres à l'expérience hallucinatoire est le caractère « sans objet » de la perception (à la différence de l'illusion). Même si les définitions actuelles ne font pas référence à la critique, le deuxième critère, caractéristique pour les hallucinations survenant notamment dans les pathologies psychotiques, est l'absence de critique (ce qui la distingue de l'hallucinose).

Les hallucinations sont un symptôme fréquemment retrouvé dans des pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie, dans les pathologies neurologiques ou dans les situations de privation sensorielle mais également dans la population indemne de maladie psychiatrique ou neurologique. Dans la population indemne de pathologie psychiatrique, elles peuvent survenir au moment de l'endormissement (hallucinations hypnagogiques), au réveil (hallucinations hypnopompiques) ou à l'éveil en pleine journée, avec une prévalence de 7 à 10% (Beavan et al., 2011; McCarthy-Jones and Resnick, 2014). La fréquence de ce trouble dans la population schizophrénique, leur caractère plus élaboré et avec un impact considérable sur le patient, fait qu'il est plus aisé d'investiguer les mécanismes de production des HAV et leur traitement dans cette catégorie de population.

Les hallucinations peuvent survenir sous toutes les formes sensorielles : gustatives, visuelles, auditives, olfactives, cénesthésiques (tactiles). Même si la prévalence de ce type de symptôme dans la population psychotique varie largement selon la modalité étudiée, on considère que les hallucinations auditives sont les plus fréquentes avec une prévalence vie entière comprise entre 64 et 80% (Lim et al., 2016). Enfin, une étude récente sur un échantillon de plus de 4200 sujets rapporte une prévalence vie entière pour les hallucinations comprises entre 10 – 28% et de 7,3% pour les hallucinations auditives. (Temmingh et al., 2011)

Les hallucinations peuvent survenir dans plusieurs modalités chez un même patient : les hallucinations multimodales seraient retrouvées chez plus de la moitié des patients. L'association hallucinations visuelles / hallucinations auditives est la plus fréquente puisqu'environ un patient sur trois ayant présenté des hallucinations auditives a également présenté des hallucinations visuelles.

Pour ce qui est des hallucinations verbales, il existe deux sous-types :

- Les hallucinations auditives psychosensorielles
- Les hallucinations intrapsychiques.

Dans les hallucinations psychosensorielles, on note l'existence de plusieurs catégories d'hallucinations, en fonction notamment du contenu de la perception. Il existe des hallucinations élémentaires et complexes, et les hallucinations acoustiques verbales ou « les voix » qui représentent le centre d'intérêt de ce travail et auxquelles nous allons faire référence lorsque nous allons évoquer les hallucinations auditives. Ce type d'hallucinations présente de fortes caractéristiques sensorielles (tonalité, intensité et localisation dans l'espace), ce qui fait que leur contenu entraîne une forte conviction et, en fonction de leur nature, elles provoquent un important retentissement fonctionnel du patient.

En effet, environ 80 % des patients souffrant de schizophrénie sont confrontés à ce symptôme. (Lim et al., 2016)

Quant aux caractéristiques des HAV, nous notons qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle en ce qui concerne leur fréquence, leur durée, le nombre « des voix » perçues, la complexité des sons ou la complexité linguistique du message

ainsi que leur contenu et les conséquences qu'elles peuvent avoir sur le fonctionnement et les actes de l'auditeur (Stephane et al., 2003). Ainsi, en fonction des aspects perceptifs, acoustiques, émotionnels et de contenu, on peut caractériser les HAV par leur fréquence, leur durée, leur intensité et réalité perceptive, la localisation de la voix (intérieure ou extérieure), le nombre de voix, l'attribution de la voix (soi-même ou autrui), la complexité linguistique (mots isolés ou discours construit) et le contenu.

En ce qui concerne les conséquences comportementales et émotionnelles ainsi que les possibles stratégies visant à contrôler les HAV par les personnes souffrant de ce phénomène (Rapin, 2011) plusieurs études évoquent la théorie selon laquelle les HAV seraient bien des voix entendues : elles ont, dans la plupart des cas, des qualités acoustiques et ont des caractéristiques sensorielles bien définies. Cependant, il existe d'autres théories qui affirment qu'il s'agit d'un discours et des pensées intérieures sensorielles bien définies. (Copolov et al., 2004).

Pour ce qui est de la localisation de la voix, la localisation est variable, certains patients la situant à l'intérieur de leur tête et d'autres à l'extérieur (Allen et al., 2012; Copolov et al., 2004) Le contenu des HAV est majoritairement malveillant avec une forte occurrence d'ordres, d'insultes, de commentaires négatifs entraînant des réactions émotionnelles importantes telles que l'anxiété et l'angoisse. Pour pouvoir faire face et vivre avec ce symptôme, les patients élaborent alors des stratégies de réduction et d'évitement de ces voix – les stratégies sont très variables mais leur cible commune est de favoriser la focalisation vers une activité externe pour altérer le train de pensées involontaires caractéristiques des activités internes. (Nayani and David, 1996)

Il est intéressant de noter que des hallucinations auditives verbales ont également été rapportées chez des personnes sourdes congénitales, atteintes de schizophrénie. La prévalence des hallucinations acoustiques - verbales chez les patients sourds semble même être similaire à celle des patients normo-entendants (du Feu and McKenna, 1999) . Pour autant, il peut être extrêmement difficile d'analyser ce phénomène puisqu'il semble difficile de traduire ce concept de voix à une personne qui n'entend pas. De ce fait, la recherche sur ce sujet est relativement rare mais nous

notons l'existence d'une revue de la littérature, (Atkinson, 2005) , qui fournit quelques pistes d'explication du phénomène.

Dans la population générale indemne d'un diagnostic de troubles psychiatriques, la plupart du temps, les HAV sont perçues comme des voix internes dont l'intensité est moindre que celle de leur propre voix. Le contenu des voix est rarement malveillant et les personnes n'en souffrent pas. Elles arrivent à vivre leur quotidien normalement et peuvent exercer un contrôle sur les voix dans environ 60% du temps. (Johns et al., 2014)

Entre les HAV de la population schizophrénique et celles retrouvées dans la population générale sans trouble psychiatrique, il existe des similitudes. Ainsi, dans une étude de 2014 ayant comparé les similitudes et différences dans la description du phénomène hallucinatoire entre ces deux populations, il a été montré que les caractéristiques concernant le nombre des voix, d'intensité de la voix, de personnification et de localisation étaient similaires entre les deux populations (Johns et al., 2014) . À l'inverse, la fréquence, le contenu, la durée, le contrôle exercé sur ces hallucinations et les conséquences émotionnelles et fonctionnelles sur la vie des personnes différaient considérablement entre les deux populations, avec un impact négatif nettement plus important dans la population schizophrénique.

En résumé, les HAV vécues par les personnes souffrant de schizophrénie seraient, en général, très fréquentes, composées de mots et de phrases courtes à valence négative. Les caractéristiques telles que la localisation de la voix, sa personnification, le contexte environnemental dans lequel elles surviennent, les stratégies de réduction employées et la cause subjective attribuée à celles-là, seraient extrêmement variables d'un individu à l'autre. Par ailleurs, une étude récente suggère que les adultes plus âgés, de plus de 55 ans, avec une schizophrénie vivraient moins d'HAV et entendent plus de voix positives qui auraient moins d'impact sur leur vie quotidienne (Cohen et al., 2014). Une potentielle explication pour ces résultats serait la stabilité de la maladie avec l'avancé dans l'âge ou bien, l'habitude « à entendre la voix » que les patients plus âgés peuvent développer – ce qui fait qu'ils font moins attention aux voix entendues et donc, ils seront moins impactés par les HAV.

1.2 Imagerie cérébrale, neurobiologie et hallucinations auditives

Grâce aux progrès techniques en IRM et aux analyses de groupes, de nombreux travaux ont pu mettre en évidence l'existence de variations au niveau de la morphologie cérébrale chez les patients souffrant de schizophrénie et d'hallucinations auditives. Il apparaît que le volume cérébral serait globalement plus petit et qu'il y aurait une apparente hypertrophie des ventricules par rapport aux sujets sains indemnes d'hallucinations. (Ellison-Wright and Bullmore, 2010) Des études s'intéressent également à la mise en évidence de variations fines, pour la plupart concernant le volume de substance grise.

On retrouve, en particulier, des variations subtiles du volume cérébral au niveau des régions impliquées dans le langage : aire de Broca et son homologue controlatérale (Cachia and Plaze, 2012) . Plusieurs travaux ont mis en évidence un volume de substance grise diminué au niveau de la région temporale supérieure, chez les patients atteints de schizophrénie et souffrant d'hallucinations acoustico-verbales (Modinos et al., 2013). En outre, la sévérité des hallucinations a été retrouvée directement corrélée avec la réduction de substance grise au niveau du gyrus temporal supérieur gauche, comprenant le gyrus de Heschl dont les modifications structurales ont pu être évincées dans d'autres travaux. (Hubl et al., 2010)

En dehors de ces anomalies, il a été montré que d'autres modifications, comme celles du thalamus et du cervelet, sont également associées aux hallucinations acoustico-verbales. (Cachia and Plaze, 2012)

Comme l'imagerie structurale ne se limite pas uniquement à la mesure d'une façon quantitative de l'épaisseur du cortex, il a été possible d'analyser plus précisément la morphologie corticale, notamment concernant la forme et l'organisation des circonvolutions et sillons. Ainsi, le processus de gyrification, ou de plissement cortical, qui débute à partir de la dixième semaine de vie fœtale et le cortex cérébral, passent, au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, d'une surface relativement lisse à une structure complexe plus plissée, qui, par la suite semble rester relativement stable au cours de la vie extra-utérine (Mangin et al., 2010) .Les études des variations de la morphologie corticale associées aux hallucinations auditives

permettent ainsi d'analyser l'impact des facteurs développementaux et de la vulnérabilité précoce aux hallucinations.

Une diminution significative de la gyrification des régions corticales impliquées dans le langage (notamment sillons temporaux supérieurs, sillon frontal moyen gauche, aire de Broca) a été mise en évidence chez des patients souffrant de schizophrénie et présentant des hallucinations acoustico-verbales chroniques par rapport à des sujets témoins (Cachia et al., 2008).

En comparant les patients schizophrènes, ayant des hallucinations internes et des patients souffrant d'hallucinations externes, une différence a été mise en évidence au niveau de la jonction entre le sillon temporal supérieur et le sillon angulaire, cette région étant activée lors de la localisation spatiale du son chez le sujet sain. Comparativement au sujet sain, la jonction est déplacée antérieurement chez les hallucinateurs « externes » et postérieurement chez les hallucinateurs « internes », ce qui suggérerait une vulnérabilité liée au développement anténatal, entre la 25^{ème} et la 29^{ème} semaine de gestation, période pendant laquelle les deux sillons fusionnent. (Cachia et al., 2015; The Australian Schizophrenia Research Bank et al., 2015)

De plus, une plus ancienne étude a trouvé une corrélation négative entre la sévérité des hallucinations et le volume du gyrus temporal supérieur gauche (Barta et al., 1990). Des travaux plus récents, ont montré une corrélation inverse proportionnelle entre la sévérité des hallucinations acoustico verbales et le volume de substance grise de la partie antérieure des gyrus temporaux supérieurs et moyens (Modinos et al., 2013; Onitsuka et al., 2004).

En termes d'imagerie fonctionnelle et HAV, on peut distinguer deux types d'étude : les études dites "traits" et les études dites "état".

Les études « traits » visent à comparer l'activité cérébrale de sujets présentant des hallucinations à celle de sujets sans hallucination au cours de tâches cognitives spécifiques, notamment celles impliquant le langage. Ces études permettent de comprendre le fonctionnement cérébral des sujets présentant des hallucinations, et ainsi, de mettre en évidence les bases neurales de la susceptibilité à halluciner. Néanmoins, ces études ne donnent pas accès aux processus qui ont lieu au niveau

fonctionnel dans le cerveau des sujets ayant des hallucinations. Pour celle-là, il existe ce qu'on appelle des études « état » ou « études de capture hallucinatoire », dont leur objectif est de comparer l'activité cérébrale en période hallucinatoire et en période d'absence d'hallucination chez les mêmes sujets.

Le principal résultat des études « traits » est la diminution d'activité fonctionnelle au niveau des régions temporales classiquement impliquées dans le traitement de la voix humaine et du langage intérieur chez les sujets présentant des hallucinations acoustico-verbales (Allen et al., 2012; Kühn and Gallinat, 2012).

Un second résultat des études « traits » à prendre en compte est l'activation aigue du cortex cingulaire antérieur chez les patients présentant des hallucinations auditives. Il a été montré que cette zone était impliquée dans le processus d'attribution d'un stimulus à une origine interne ou externe à soi-même. Ces résultats sont congruents avec le fait qu'il existerait des modifications morphologiques spécifiques du cortex cingulaire antérieur chez les patients avec hallucinations auditives. (Jardri et al., 2011)

Les études « état » sont des études dont la réalisation est assez difficile puisqu'elles impliquent que le sujet fasse l'expérience hallucinatoire au cours de la session d'imagerie fonctionnelle. Néanmoins, des résultats intéressants ont été obtenus à partir de données IRMf ou tomographie par émission de positons (TEP) de patients souffrant de schizophrénie, au cours d'épisodes hallucinatoires.

Plusieurs méta-analyses sont arrivées à un consensus qui consistait dans l'activation concomitante lors de la survenue des HAV de l'aire de Broca, insula antérieure, gyrus précentral, du gyrus frontal inférieur droit, gyrus temporaux supérieur et moyen, région hippocampique et parahippocampique. (Jardri et al., 2011b; Kühn and Gallinat, 2012; Zmigrod et al., 2016)

Les résultats d'études « état » montrent que l'origine de l'expérience hallucinatoire est l'activation d'un vaste réseau cérébral avec une augmentation de l'activité cérébrale au niveau des régions perceptuelles (cortex auditif primaire et associatif), des zones de production et de perception verbale (aire de Broca et aire de Wernicke) mais également le cortex hippocampique et parahippocampique (Shergill et al., 2000). Une méta-analyse regroupant dix études IRMf-TEP (Jardri et al., 2011b), a

récemment montré que ces expériences hallucinatoires étaient associées à une augmentation de l'activation fonctionnelle du complexe hippocampique gauche ainsi que des régions de production et de perception verbale (les aires de Broca et de Wernicke). Bien que le rôle du complexe hippocampique-parahippocampique ne soit pas complètement élucidé, mais comme il a été prouvé qu'il est impliqué dans les processus d'accès et de rappel à la mémoire à long terme, ces résultats semblent ainsi compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les HAV pourraient être des réactivations de traces mnésiques au niveau du cortex auditif (Waters et al., 2006).

Les résultats obtenus par les différentes études semblent congruents et nous notons l'existence d'un dénominateur commun qui apparaît dans toutes les études – le gyrus temporal supérieur gauche, dont les données de la littérature montrent une réduction du volume bilatéralement chez les schizophrènes. (Modinos et al., 2013)

Pour la première fois en 1933, l'étude de McGuire. établit un lien direct entre la présence d'HAV et une augmentation d'activation cérébrale dans la région de Broca – BA 44 et un moindre niveau dans le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex temporal gauche (McGuire et al., 1993). Depuis, de nombreuses études ont montré que, par rapport à un état de repos sans hallucinations, les HAV étaient associées à une augmentation de l'activité cérébrale dans les aires du langage, notamment celles reliées aux traitements auditifs (gyrus temporal supérieur gauche), et dans les aires sous-corticales impliquées dans les émotions (hippocampe, thalamus) (Allen et al., 2012).

D'une manière générale, les études rapportent que la présence d'HAV entraîne une augmentation d'activation cérébrale dans le lobe temporal gauche et plus particulièrement dans les gyrus temporaux supérieurs et moyens bilatéraux dont le cortex auditif primaire gauche (Bentaleb et al., 2002; Diederer et al., 2010). Des augmentations d'activation dans des structures sous-corticales telles que le thalamus et le gyrus parahippocampique et dans le CCA sont aussi observées. À l'appui de l'ancienne étude de 1993 de McGuire, quelques nouvelles études retrouvent également une augmentation d'activation dans le gyrus frontal inférieur gauche (Diederer et al., 2010; Kühn and Gallinat, 2012).

En conséquence, les HAV semblent impliquer un réseau cérébral largement distribué et non encore totalement élucidé. L'activation des aires corticales impliquées dans le langage (aire de Broca, insula et GTS) suggère un dérèglement dans le réseau de la perception et production du langage qui pourrait expliquer une anomalie de perception de voix. L'activité des aires frontales inférieures pourrait signifier une production de parole intérieure, comme les activations sous-corticales peuvent traduire une importante charge émotionnelle lors des expériences des HAV.

Pour ce qui est de la genèse neurochimique de la symptomatologie schizophrénique, il est connu qu'il existe un déséquilibre qui concerne l'altération des neurotransmetteurs synaptiques dopaminergiques, notamment les récepteurs D2 et D4 dans deux voies principales dopaminergiques du système nerveux central. Chez les patients souffrant de schizophrénie, il a été prouvé que la voie mésolimbique serait hyper-dopaminergique entraînant les symptômes positifs (hallucinations, délire, agitation, angoisse) et la voie méso-corticale serait hypo-dopaminergique entraînant les troubles cognitifs et les symptômes négatifs (autisme, repli affectif, apragmatisme).

L'association entre une mauvaise modulation de la dopamine et les HAV est ainsi fondée sur deux approches. D'une part, les traitements jouant sur les circuits dopaminergiques fonctionnent assez bien dans la majorité des cas. Il s'agit des traitements neuroleptiques (« atypiques ») qui utilisent des antagonistes à la dopamine et à la sérotonine. Au niveau mésolimbique, ils bloquent les récepteurs dopamine D2, ce qui entraîne une diminution des symptômes positifs. Au niveau méso-cortical, ils bloquent la production de sérotonine, ce qui déclenche la production de dopamine (déficiente à ce niveau) et ce qui entraîne une diminution des symptômes négatifs. (Ait Bentaleb et al., 2006)

Il est à noter que le système dopaminergique n'est pas le seul en cause dans la pathologie de la schizophrénie et que des recherches récentes s'intéressent à d'autres neuromédiateurs tels que la sérotonine seule et le glutamate (Stephan et al., 2009).

Au cours de l'apparition des HAV chez des patients schizophrènes, une diminution de la concentration de N-acétyl-aspartate (AAN), marqueur de perte de

volume neuronal et de viabilité neuronale, dans l'hippocampe a été rapportée. (Allen et al., 2012)

Une neurotransmission cholinergique perturbée a également été impliquée dans la physiopathologie des hallucinations. Un exemple serait, l'altération de la conscience et les hallucinations apparues suite à la consommation des plantes appartenant à la famille des solanacées, contenant de la scopolamine, de l'atropine et d'autres agents anti-muscariniques. Un deuxième exemple pourrait être représenté par les hallucinations survenant chez environ 30% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et celles survenant chez environ 60% des patients atteints de démence à corps de Lewy, caractérisée par une réduction de l'acétylcholine et des anomalies de l'expression des récepteurs nicotiniques et muscariniques, d'où la relation de causalité entre l'acétylcholine et les HAV. (Kumar et al., 2009)

La sérotonine a également été impliquée dans l'apparition des hallucinations, en raison du fait que plusieurs drogues hallucinogènes, telles que le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), la mescaline et l'ecstasy semblent agir, comme agonistes ou agonistes partiels sur les récepteurs de la sérotonine 5 HT_{2A}. D'autre en plus, des hallucinations ont été rapportées comme effets secondaires des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui augmentent la disponibilité de sérotonine dans la fente synaptique.

Un rôle possible du glutamate dans les hallucinations est suggéré par la découverte que des antagonistes du glutamate comme la phencyclidine et la kétamine peuvent induire des hallucinations. Cela a conduit à l'hypothèse que les symptômes psychotiques pourraient en partie être attribués à l'hypofonction des récepteurs NMDA.

Des études dans la tomographie par émission de positons (PET) et en tomographie par émission simple de photons (SPECT) ont montré une liaison moindre aux récepteurs GABA_A chez les patients schizophrènes par rapport à la population saine indemne d'hallucinations. Il paraît également que l'intensité des hallucinations est fortement associée à une diminution de la liaison à GABA-A, en particulier dans les zones médiales du lobe temporal gauche. (Jardri et al., 2016)

1.3 Théories explicatives des hallucinations auditives

La compréhension du phénomène hallucinatoire semble avoir suscité un intérêt important, ce qui fait que de multiples théories ont été proposées pour expliquer l'origine de ce phénomène. L'analyse d'un considérable nombre d'études expérimentales comportementales neurofonctionnelles a permis de faire émerger cinq grandes théories des HAV. Ces 5 modèles élaborés jusqu'à ce jour, peuvent être classés en trois catégories de modèles explicatifs de la manière suivante :

- D'une part, nous remarquons l'existence des modèles ayant des origines perceptives, qui font l'hypothèse d'une trop grande vivacité des représentations auditives chez les personnes présentant des HAV. Ainsi, les voix entendues seraient dues à une imagination mentale trop intense. Cette perceptibilité serait liée à une hyperactivation des aires auditives primaires et associatives dans le lobe temporal (Hubl et al., 2007; Lennox et al., 2000).

- D'autre part, on note l'existence des modèles qui supposent une origine cérébrale productive qui se traduirait par un dysfonctionnement de la production de parole interne, c'est-à-dire, qui affirme l'existence d'un lien entre les hallucinations et la production de la parole intérieure. Les voix entendues seraient ainsi des voix auto – produites mais attribuées à une source externe. La production des HAV impliquerait notamment les régions frontales liées à la production de paroles. Ces théories, dont la théorie de Hoffman, de Bentall, de Frith et celle de Jeannerod, s'appuyaient sur de nombreuses études plus récentes qui soutiennent l'origine productive et ont comme composante principale un dysfonctionnement de la parole intérieure ou ce qu'on appelle « self monitoring » et qui implique un « défaut d'étiquetage » des actions chez les patients schizophrènes. Aujourd'hui, c'est le modèle d'hypothèse le plus fertile.

- Enfin, la troisième catégorie des modèles explicatifs attribue l'apparition des HAV à des troubles de la mémoire de travail phonologiques. Selon cette hypothèse, l'expérience hallucinatoire est due à des déficits dans la boucle phonologique entraînant une mauvaise interprétation de la parole intérieure. Cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée et n'a pas fourni de véritable avancée théorique sur l'explication du phénomène hallucinatoire.

Nous allons par la suite essayer d'apporter une vision plus claire et plus détaillée de chacune de ces cinq hypothèses, selon les 3 modèles exposés ci-dessus.

1. L'hypothèse d'une imagerie mentale trop vive (Mintz and Alpert, 1972)

Ce modèle, qui se rapporte à la théorie perceptive, stipule une vivacité des représentations imagées auditives par rapport aux autres représentations mentales. Une qualité perceptive serait alors conférée à ces représentations qui pourraient ainsi être vécues comme des HAV. En effet, une perception externe est caractérisée par des détails sensoriels plus nombreux par rapport aux percepts internes (Johnson and Raye, 1981). Chez les patients schizophrènes, les images mentales auraient ainsi plus de caractéristiques perceptives et deviendraient donc plus difficiles à distinguer des percepts d'origine extérieure. Il s'agit d'une des explications du phénomène hallucinatoire la plus ancienne, même si elle n'a pas été étayée que par une ancienne étude datant de 1972 (Mintz and Alpert, 1972) qui a mis en évidence une association entre une imagerie mentale vive et une prédisposition aux HAV. D'autres études plus contemporaines, des études en neuro imagerie fonctionnelle vont dans le sens de la théorie d'une imagerie mentale trop vive car elles montrent que les HAV et l'imagerie auditive activent toutes les deux les régions auditives associatives (Dierks et al., 1999; Hubl et al., 2007). Ces résultats tendraient ainsi à conférer aux HAV un statut proche de celui d'une image mentale auditive.

2. L'hypothèse d'un trouble de la planification du discours (Hoffman, 1986)

La théorie de Hoffman stipule une hyperactivité de la mémoire verbale entraînant la survenue de séquences de parole non planifiées, donc reconnues comme étrangères et vécues comme des HAV. Des anomalies dans l'hippocampe et dans le GTS gauche seraient à l'origine de ce trouble de la planification du discours. Bien que cette théorie associe les HAV à un trouble de la perception de parole et par conséquent à une origine perceptive des HAV, nous pouvons la classer parmi les

théories à origine productive, puisqu'il est supposé que ce soit des productions mnésiques qui induisent les HAV.

Le modèle de Hoffman, qui se rapporte à la théorie dite productive, situe le déficit cognitif lié aux HAV au niveau de la planification du discours, planification qui est le processus de préparation, d'organisation temporelle et de contrôle de l'action. Les patients schizophrènes souffriraient d'un trouble de la planification, perturbant toute action nécessitant un ajustement entre le plan ou l'intention et la situation en elle-même ainsi que d'un désordre au niveau de la perception du langage (Hoffman, 2008).

Bien que cette hypothèse soit intéressante, elle ne permet pas ni d'expliquer les HAV ni d'interpréter le lien qui existe parfois entre les HAV et d'autres formes d'hallucinations comme les hallucinations visuelles.

3. L'hypothèse d'un trouble de la mémoire de source (Bentall, 1990)

La théorie de Bentall suggère un trouble de la mémoire de source, ce qui correspond au modèle justifiant les HAV par un trouble de la mémoire de travail phonologique. Les patients souffrant d'HAV auraient des difficultés à faire la distinction entre parole externe et parole autogénérée et ils auraient tendance à attribuer à autrui leur propre parole. Une déconnexion fronto-temporale avec des activations anormales du GTS gauche et du CCA pourraient expliquer ce biais d'externalisation (Allen et al., 2007).

L'attribution à une source externe de phénomènes auto-générés est une caractéristique qui a été notamment développée dans les travaux de Chris Frith. Ce modèle est basé sur l'hypothèse selon laquelle les mécanismes physiologiques permettant la reconnaissance de notre discours intérieur et de nos pensées comme propres sont perturbés chez les sujets souffrant de schizophrénie, ce qui a été nommé comme un défaut d'attribution de la source. Ce phénomène serait lié à un dysfonctionnement de la copie d'efférence (appelé décharge corollaire) qui est normalement associée à toute action, que ça soit mouvement ou discours, et qui permet au sujet de prédire les conséquences de ses propres actions. Lors de la survenue de HAV, le discours intérieur ne serait pas accompagné d'une décharge

corollaire efficace. En l'absence de cette décharge corollaire, l'individu développe un sentiment de ne pas être l'initiateur et le sujet de ses pensées, phénomène également appelé « défaut d'agentivité ». Ce défaut pourrait aboutir à une attribution externe du discours et à l'émergence de l'hallucination. Ce modèle s'appuie notamment sur des études d'imagerie cérébrale ayant montré que le cortex auditif est anormalement hyperactivé lors de tâches de discours interne chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations auditives. Plusieurs travaux ont également pu montrer que ces mêmes patients présentent des difficultés à identifier les informations auto-générées.

Un autre modèle, fondé à partir de cette hypothèse, est celui selon lequel les patients avec schizophrénie présenteraient un déficit dans la discrimination des événements issus de l'environnement interne (l'imagination) et de ceux issus de l'environnement externe (la réalité). Ce concept est à rapprocher de celui de la théorie de détection du signal selon lequel la détection d'un stimulus est basée sur deux principes : la sensibilité perceptuelle (efficacité du système perceptuel) et un critère de décision subjectif (correspondant à la décision selon laquelle un événement perçu est un stimulus). Ce critère serait perturbé chez les patients souffrant de schizophrénie et de HAV, avec une sensibilité accrue pour détecter des mots et des sons intégrés dans un bruit blanc par rapport aux patients souffrant de schizophrénie sans hallucinations.

4. L'hypothèse d'un trouble du suivi de l'action (Seal et al., 2004) (Frith, 1992) - Modèles dérivés du modèle de Frith

La théorie de Frith avance un trouble dans le suivi de la production de parole intérieure pour expliquer la survenue des HAV. Ce trouble viendrait d'une défaillance de la décharge corollaire. Les HAV seraient alors des paroles auto-générées mais, la décharge corollaire étant déficiente, elles seraient non ou partiellement prédites et donc attribuées à un agent externe. Cette hypothèse se rapporte au modèle productif, modèle selon lequel il existerait un dysfonctionnement de la parole interne.

Partant de cette hypothèse, plusieurs modèles explicatifs pour l'apparition des HAV ont été formulés.

Dans une revue ayant abordé les différents modèles neurocognitifs des HAV, ils ont été décrits trois modèles d'influence : le modèle d'un trouble de l'imagerie auditive, le modèle d'un trouble du suivi de soi et celui d'un trouble de la mémoire épisodique. Des déficits cognitifs associés aux HAV ont également été évoqués : influence exagérée des processus attentionnels sur la perception, biais d'externalisation, suivi de soi verbal défaillant et suivi de source pour son propre langage défaillant. (Seal et al., 2004)

Enfin, un modèle multidimensionnel permettant d'intégrer ces différents déficits cognitifs a été proposé. D'après les auteurs « tout modèle neurocognitif de HAV doit tenir compte de deux caractéristiques clés de l'expérience : comment la pensée auto-générée est par la suite mal perçue comme la parole et l'expérience de l'inattention qui accompagne typiquement cette perception (Seal et al., 2004). Leur modèle s'apparente à celui de Frith mais pour Seal et ses collègues, seule la génération des HAV et non pas l'expérience perceptive des HAVs pourrait être expliquée par une défaillance du modèle de prédiction.

Les HAV seraient alors la conséquence d'un dérèglement dans le modèle de prédiction et de la mauvaise interprétation résultant de ce dérèglement.

Bien que ce modèle intègre de manière intéressante les déficits spécifiques mis en évidence dans le cadre de travail des trois modèles influents de Hoffman, Bentall et Frith, il fait, comme celui de Frith, l'affirmation que la parole intérieure est une action donnant lieu à une expérience sensorielle. Il n'explique en effet pas comment il est possible d'avoir une expérience sensorielle effective en parole intérieure. Ce modèle ne propose aucun substrat cérébral aux différents processus.

Inspiré du modèle de Frith, Jones et Fernyhough ont élaboré un modèle, en interprétant le modèle de Frith d'une manière différente. Leur modèle suppose que dans un premier temps il y a une détérioration ou une absence de l'état prédit, anomalie qui se traduit par une absence de conscience de soi comme auteur de l'action en cours. Parallèlement, la non-concordance entre le signal perçu et le signal

prédit entraîne une non-atténuation des aires sensorielles correspondantes qui amène le sentiment d'externalisation de l'action (sensation d'un agent extérieur comme auteur de l'action), d'où l'étrangeté et donc l'hallucination.

5. L'hypothèse d'un trouble de l'attribution d'action (Jeannerod, 2009)

La théorie de Jeannerod présente les HAV comme un déficit dans l'attribution de parole, ce qui correspond au modèle explicatif dit « productif ». Les patients schizophrènes arriveraient à identifier et exécuter l'action correctement mais ne parviendraient plus à savoir qui est l'auteur de la parole ce qui se traduirait par le phénomène hallucinatoire.

Dans la lignée des travaux de Bentall d'une part, et celles de Frith d'autre part, Jeannerod propose une autre explication de la confusion entre soi et autrui. De façon un peu différente de Frith qui stipule un déficit dans le suivi de l'action, Jeannerod fait l'hypothèse qu'une déficience dans la reconnaissance de l'auteur de l'action serait sous-jacente au phénomène hallucinatoire ainsi qu'aux autres symptômes positifs. (Jeannerod, 2009)

Ce modèle s'appuie sur la notion de représentation partagée. Les représentations partagées peuvent se définir comme un ensemble de représentations communes à l'exécution, l'observation et la simulation mentale d'une action. Au niveau cérébral, cela se traduit par un réseau d'aires cérébrales s'activant de la même manière mais pas à la même intensité, pour l'ensemble des processus consistant dans l'exécution, l'observation et la simulation. Il s'agit du cortex prémoteur dorsal, de l'aire motrice supplémentaire, du gyrus supramarginal et du lobe pariétal supérieur (Grèzes and Decety, 2001). Ces représentations partagées s'ancrant dans un système commun, il s'avère alors nécessaire d'avoir un mécanisme d'attribution de l'action qui permet de déterminer qui produit l'action et si cette action est intérieure ou extérieure (Allen et al., 2007; Jardri et al., 2016; Waters et al., 2012b). On peut penser qu'une altération de ce mécanisme entraînerait une confusion entre ce qui est fait par le sujet et ce qui est fait par autrui. En ce qui concerne le langage intérieur, une confusion dans l'attribution de l'action peut se traduire par un phénomène hallucinatoire.

En résumé, pour Jeannerod, il existe deux niveaux d'auto-reconnaissance, un niveau non-conscient automatique régissant l'identification de l'action et un niveau conscient qui correspond à la sensation d'agentivité. Le modèle de Jeannerod suggère que les patients schizophrènes avec symptômes positifs auraient des déficits dans le deuxième niveau de reconnaissance de l'action (niveau conscient). A l'inverse pour les modèles de Frith, Seal et collègues et Jones et Fernyhough, le dérèglement se situerait davantage au premier niveau concernant l'identification de l'action.

Puisque ces 5 modèles ne peuvent à eux seuls expliquer tous les aspects de la phénoménologie de l'hallucination auditive, d'autres modèles ont été développés, dont celui d'un modèle neuroanatomique ainsi qu'un modèle basé sur les expériences passées du sujet qui concernent notamment les représentations de l'environnement extérieur pouvant avoir un impact sur le système sensoriel et pourra être associée à la formation d'hallucinations et d'idées délirantes.

Actuellement l'hypothèse la plus consensuelle suppose que les HAV seraient dues à un défaut dans le suivi de la parole intérieure menant à une mauvaise attribution de l'origine et source de la parole et entraînant une assignation à un agent externe.

Malgré les nombreuses théories qui ont été proposées pour tenter d'expliquer l'origine des hallucinations auditives verbales, la ligne théorique la plus influente et la plus féconde est celle qui fait un lien entre les HAV et un dysfonctionnement du self-monitoring lors de la production de parole intérieure. (Rapin, 2011; Waters et al., 2012)

Comme nous l'avons vu, l'HAV est un phénomène multifactoriel, avec une grande hétérogénéité interindividuelle. Si les HAV semblent bien être associées à une défaillance du self-monitoring, mise en évidence par des schémas d'activations frontales inférieures typiques et des tendances à l'hyperactivation temporale et cingulaire antérieure, la survenue des HAV nécessite la présence d'autres facteurs, tels que les facteurs attentionnels, les croyances métacognitives, les facteurs environnementaux ainsi que le biais d'externalisation. Ces facteurs joueraient alors un rôle modulateur primordial, ce qui permettrait d'expliquer pourquoi toute parole intérieure n'est pas mal interprétée comme venant d'un agent externe (Aleman et Larøi, 2008).

2. Moyens thérapeutiques

Nous allons maintenant nous intéresser aux thérapeutiques disponibles actuellement pour réduire les HAV.

Actuellement, un peu plus de 60 ans après la découverte du premier traitement neuroleptique – la chlorpromazine, nous disposons d'une multitude de choix dans la thérapeutique de la schizophrénie. En effet, si les principes généraux de traitement de la schizophrénie tablent sur une prise en charge permettant la diminution des symptômes psychotiques il est également important de viser la préservation de la meilleure qualité de vie possible. Elle doit donc prendre en compte les symptômes, mais aussi l'insertion sociale, professionnelle, familiale et affective. Elle comporte ainsi deux grands volets : pharmacologiques d'une part, et non-pharmacologiques d'autre part, comprenant les techniques de stimulation cérébrale, mais également les approches psychothérapeutiques, sociales.

2.1 Thérapeutique pharmacologique et résistance

Pour ce qui est de la thérapeutique médicamenteuse, le principal appui est représenté par les traitements neuroleptiques, principalement de seconde génération (SGA) et de moins en moins, mais toujours de façon encore importante en volume, de première génération (FGA).

Après l'apparition du premier neuroleptique dans les années 1950, ce n'est que dans les années 1990 que la deuxième génération de traitement voit le jour. Ceux-ci provoquent moins d'effets indésirables de type neurologique. Cependant, la propriété d'engendrer des effets neurologiques fait partie intégrante de la définition du neuroleptique de Delay et Deniker proposée en 1957. Le terme « d'atypique » est alors accolé pour marquer une différence entre les deux générations.

Les neuroleptiques de première génération ont prouvé leur efficacité sur les symptômes positifs que ce soit lors d'épisodes aigus ou à long terme dans la prévention d'épisodes productifs. Par contre, cette catégorie de médicaments n'est

que peu efficace sur les autres symptômes de la maladie comme les symptômes négatifs ou cognitifs.

Les SGA ont prouvé, à travers des multiples études, leur efficacité à long terme qui est équivalente à l'halopéridol voire même supérieure sur certaines dimensions, notamment sur les symptômes négatifs et cognitifs. Nous retrouverons ainsi une meilleure tolérance neurologique, mais ces antipsychotiques ne sont pas dénués d'effets indésirables, tels que les effets cardio-métaboliques.

Les antipsychotiques atypiques ont contribué à augmenter la tolérance neurologique des traitements en diminuant l'incidence des syndromes extrapyramidaux et des dyskinésies tardives. De plus, une diminution des taux de prolactine induits par le traitement a été observée sauf dans le cas de la rispéridone. Cependant, de nouveaux effets indésirables cardio métaboliques sont à prendre en compte. Malgré la présence des effets indésirables importants, la découverte des antipsychotiques a permis d'améliorer la qualité de vie et le bien-être subjectif des patients, ainsi que la probabilité de rémission.

Même si le développement d'antipsychotiques était supposé être spécifique à la schizophrénie et visait la pathologie fondamentale de la schizophrénie, qui englobait à la fois les domaines des symptômes positifs et négatifs, les antipsychotiques actuels montrent généralement une plus grande efficacité dans le traitement des symptômes positifs, tels que les hallucinations ou les illusions, que les symptômes négatifs ou les déficits cognitifs.

En ce qui concerne le traitement de la symptomatologie hallucinatoire dans la schizophrénie, et plus précisément les HAV, deux études ont spécifiquement étudié l'efficacité des antipsychotiques pour l'HAV chez les patients schizophrènes en utilisant l'élément P3 de l'échelle des syndromes positifs et négatifs comme mesure de résultat (Johnsen et al., 2013; Sommer et al., 2012).

Les deux études ont mis en évidence un effet thérapeutique significatif et cliniquement pertinent de plusieurs antipsychotiques de première et de deuxième génération. Les HAV sont une caractéristique très importante de la schizophrénie qui ont suscité un intérêt clinique, phénoménologique et neurobiologique considérable

(Kubera et al., 2015). Cependant, le traitement de ces symptômes, en particulier chez les personnes souffrant d'HAV persistantes qui ne répondent pas ou pas suffisamment à la psycho-pharmacothérapie, reste un défi clinique majeur. Pour rappel, chez environ 25% des patients atteints de schizophrénie, les HAV sont réfractaires aux traitements psychotropes et peuvent persister de manière chronique (Shergill et al., 1998). À l'heure actuelle, des essais contrôlés randomisés étudient les effets de la psycho pharmacothérapie sur la sévérité des HAV et la réduction ou rémission complète des symptômes. Dans une revue assez récente, ils ont été évalués les effets de cinq agents antipsychotiques (halopéridol, olanzapine, amisulpride, quétiapine et ziprasidone) sur la sévérité des HAV. Il n'a pas été retrouvé de supériorité d'un traitement préférentiel (Sommer et al., 2012). La clozapine est toujours le médicament de choix pour les patients atteints d'HAV qui sont résistants à deux autres agents antipsychotiques. À l'heure actuelle, il n'existe aucun essai clinique comparant de façon spécifique l'efficacité de la clozapine avec d'autres antipsychotiques dans le traitement. (Gillespie et al., 2017)

En outre, au niveau fonctionnel, le traitement par antipsychotiques atypiques est associé à une normalisation de l'activation du Cortex cingulaire antérieur (CAC) pendant la demande cognitive (Fusar-Poli et al., 2007; Snitz et al., 2006), à une diminution de la connectivité fonctionnelle au niveau frontal, temporel et les régions sous-corticales, y compris le gyrus frontal inférieur, la STG et le gyrus parahippocampique au repos (Lui et al., 2010) et une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos entre le striatum et le CAC, le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), l'hippocampe et l'insula antérieure (Sarpal et al., 2016). Bien qu'aucune de ces études n'ait spécifiquement étudié les HAVs en tant que mesure de résultats, il est intéressant de noter qu'un grand nombre de régions impliquées dans les hallucinations auditives, telles que le gyrus frontal inférieur, la GTS, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur, montrent également une normalisation des réponses fonctionnelles après le traitement.

Ces études fournissent donc des preuves en faveur d'une normalisation de la fonction cérébrale induite par un antipsychotique qui laissent sous-tendre l'efficacité des traitements chez les patients ayant des hallucinations auditives.

Même si les médicaments antipsychotiques ont révolutionné le traitement de la schizophrénie, la réponse au traitement est très hétérogène et environ un tiers des patients ne répondent pas ou présentent une réponse clinique insuffisante à ces médicaments (Kane, 2012).

Les données épidémiologiques de la littérature scientifique indiquent qu'environ 30% des patients schizophrènes développeront une schizophrénie résistante aux traitements (SRT) au cours de l'évolution de leur maladie (Elkis and Buckley, 2016; Kane et al., 1988).

Les premières définitions de la SRT étaient principalement basées sur la persistance de symptômes positifs, malgré un traitement antipsychotique adéquat pour les doses et la durée (Itil et al., 1966). Cependant, la définition la plus couramment utilisée du SRT dans les domaines cliniques et de la recherche reste celle de l'étude de Kane sur la clozapine (Kane et al., 1988).

Kane et ses collaborateurs (Kane et al., 1988) ont été les premiers à élaborer une définition plus précise de la résistance aux traitements dans la schizophrénie. Leurs critères ont été élaborés à l'occasion d'une étude de référence sur clozapine (McIlwain et al., 2011; Suzuki et al., 2011). Ainsi, en 1988, ils définissent les premiers la schizophrénie résistante à propos des patients « réfractaires aux neuroleptiques » selon les critères suivants : (Kane et al., 2019)

- Patient répondant aux critères diagnostiques de schizophrénie du DSM-III.
- N'ayant pas eu de période où il allait bien pendant les cinq dernières années.
- Ayant bénéficié d'au moins 3 traitements neuroleptiques de familles chimiques différentes (pour deux au moins d'entre eux).
- Traitements qui ont été administrés pendant des durées d'au moins six semaines chacun, à une posologie équivalente à au moins 1 g par jour de chlorpromazine sans amélioration symptomatique significative observée.

D'après le Guide édité par la Haute Autorité de Santé (HAS, 2017), la définition de la résistance correspond à deux séquences de traitement antipsychotique à posologie et durée suffisantes (au moins six semaines) sans bénéfice thérapeutique. En dehors de ces deux séquences, il est nécessaire d'éliminer d'autres causes de

mauvaise réponse qu'une résistance : défaut d'observance, conduites addictives, interactions médicamenteuses, pathologies organiques.

La définition du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) est un manque d'amélioration clinique significative malgré l'utilisation successive à doses recommandées d'au moins 2 antipsychotiques dont au moins l'un d'eux doit être un atypique, pendant 6 à 8 semaines. (NICE, 2009)

Selon des revues récentes de Suzuki et al. (Suzuki et al., 2011, 2012), dans la plupart des études, la schizophrénie résistante au traitement est définie par l'absence d'amélioration ou une amélioration insuffisante des symptômes positifs après administration d'un à trois traitements antipsychotiques, chacun administré à des doses thérapeutiques équivalentes à 400-1.000 mg/jour de chlorpromazine, pendant \geq 4-6 semaines. Ces auteurs ont proposé la définition suivante : échec d'au moins deux antipsychotiques différents, instaurés à la dose équivalente journalière d'au moins 600 mg de chlorpromazine pendant au moins 6 semaines consécutives. On remarque que dans cette définition, les doses équivalentes journalières de chlorpromazine suffisantes pour conclure à l'échec d'une molécule sont réduites à 600 mg (au lieu de 1000 mg comme dans la définition de Kane).

En pratique, on considère qu'il y a résistance en cas d'échec d'un traitement médicamenteux avec au moins deux antipsychotiques de deux classes chimiques différentes, « bien mené », à « dose adéquate », pendant au moins 6 semaines.

Dans une revue récente de 2019, Kane et ses collaborateurs, présentent l'évolution des critères d'évaluation d'une résistance schizophrénique – figure ci-dessous. (Kane et al., 2019)

Table 1. Guidelines for Defining Treatment-Resistant Schizophrenia

Guidelines	Prior AP Treatment Failure	Treatment Duration	Failure Criteria
APA (2004) ⁹	≥ 2 Failures ≥ 1 Second-generation AP	≥ 6 wk	Little or no symptomatic response to a trial of adequate duration and dose (therapeutic range)
NICE (2014) ²	≥ 2 Sequential failures ≥ 1 Nonclozapine second-generation AP	4–6 wk	Illness has not responded adequately despite established adherence to AP medication, prescribed at an adequate dose and for the correct duration
WFSBP (2012) ¹⁸	≥ 2 Failures ≥ 2 Different chemical classes ≥ 1 Atypical AP	2–8 wk	No significant improvement in the psychopathology and/or target symptoms; ensured treatment adherence
TRRIP ^a (2017) ¹⁷	≥ 2 Different APs ≥ 1 Prior treatment with long-acting injectable AP (≥ 4 mo)	≥ 6 wk (at therapeutic dose)	At least moderate disease severity and < 20% symptom reduction during a prospective trial or observation of ≥ 6 weeks; at least moderate functional impairment based on a validated scale; adherence (≥ 80% of prescribed doses) confirmed using trough serum AP levels

^aBased on recommendations for optimum requirements.

Abbreviations: AP = antipsychotic, APA = American Psychiatric Association, NICE = National Institute for Health and Care Excellence, TRRIP = Treatment Response and Resistance in Psychosis, WFSBP = World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

À ce jour, la clozapine est unique car il s'agit du seul traitement de la SRT fondé sur des données factuelles. Plus de 50% des personnes schizophrènes traitées avec la clozapine présentent une réponse favorable. Il semble donc supérieur à tous les antipsychotiques, y compris les autres antipsychotiques atypiques, dans le traitement de cette population (Lally et al., 2016) .

Dans la population schizophrène étiquetée comme résistante, la clozapine apporte 30 à 60 % d'efficacité. En corolaire, si environ 30% des sujets schizophrènes sont résistants aux thérapeutiques, et environ 30% d'entre eux répondent à la clozapine (Kane et al., 1988) alors environ 20 % des sujets schizophrènes seraient totalement résistants aux prises en charge médicamenteuses. Ces patients qui ne répondent pas à la clozapine, sont nommés « ultra résistants » (Mouaffak et al., 2006) « super réfractaires » (Henna Neto and Elkis, 2007) ou bien simplement « résistants à la clozapine » (Williams et al., 2002).

Restant encore très limitées, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'avoir une définition standardisée pour le groupe de patients non répondeurs à la clozapine. Néanmoins, Mouaffak et col. (Mouaffak et al., 2006),

proposent, à cette notion d'échec de traitement par clozapine, des limites un peu plus précises, comme :

- Une durée de traitement supérieure à huit semaines
- Une clozapinémie supérieure à 350 µg/l
- Un score BPRS supérieur ou égal à 45
- L'absence de stabilisation du fonctionnement social et/ou occupationnel

sur une période de minimum cinq ans.

Malgré toutes les études qui ont montré l'efficacité de la clozapine dans le SRT, celle-ci est sous-prescrite dans la plupart des pays (Lally et al., 2016). Les explications à cela comprennent les inquiétudes quant aux effets secondaires, aux inconvénients de la surveillance sanguine thérapeutique et à toutes les potentielles conséquences associées à l'utilisation de la clozapine (Li et al., 2018). Les niveaux d'utilisation sont bien inférieurs aux 50 à 60% des patients souffrant de SRT, qui pourraient en bénéficier, bien que plusieurs études soulignent que la clozapine reste le traitement de choix pour la schizophrénie résistante aux traitements (Taylor, 2017).

2.2 Thérapeutique non pharmacologique

Les traitements antipsychotiques ne ciblent pas spécifiquement les HAV, ce qui fait qu'il existe un intérêt considérable pour le développement de nouvelles thérapies ciblées sur les hallucinations auditives verbales chez la population de patients schizophrènes.

Ces traitements, sont représentés actuellement, en grand partie par différentes techniques de stimulation cérébrale (invasive ou non invasive), mais aussi les psychothérapies et des mesures sociales.

2.2.1 Stimulation cérébrale

Les traitements à base d'électrostimulation ont été utilisés à vocation thérapeutique depuis au moins 2000 ans puisque nous retrouvons des écrits qui font part de l'utilisation des poissons torpilles par les romains pour traiter les maux de tête, soulager la douleur ou de traiter les crises d'épilepsie.

Puis, au milieu du XIX^{ème} siècle, des machines empiriques utilisant les courants galvaniques ont été fabriquées. Malgré quelques résultats positifs, ces techniques de stimulation ont rapidement été abandonnées à des moments où le développement de la psychopharmacologie était en plein essor. A cet abandon, un rôle aussi important que la psychopharmacologie, semble avoir été joué par la stigmatisation, liée en grande partie à la « mauvaise réputation » de l'électro - convulsivothérapie.

Compte tenu des limites atteintes par la psychopharmacologie et la confrontation à de nombreux symptômes psychiatriques résistants à la médication, cette technique connaît un nouvel essor de nos jours.

Ainsi la tDCS, est une technique de neuromodulation, non invasive basée sur l'induction d'un courant électrique continu circulant entre une anode et une cathode, utilisée pour la première fois dans les années 60 et qui a connu un réel essor depuis les années 2010 en étant une technique de plus en plus utilisée dans la schizophrénie résistante. Même si la littérature reste relativement pauvre, compte tenu de sa jeunesse, et avec des résultats parfois contradictoires concernant l'effet thérapeutique de la tDCS sur les HAV, il est admis qu'une stimulation cathodale au niveau du cortex temporo pariétal gauche pouvait réduire jusqu'à 30% les HAV, ces résultats pouvant se maintenir jusqu'à 3 mois après le traitement. (Li et al., 2016)

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), représente une autre technique de stimulation cérébrale non invasive, dont le principe thérapeutique repose sur la réduction de l'excitabilité des régions corticales intervenant dans les processus du langage.

Dans le contexte de la schizophrénie, la rTMS a été proposée comme un outil thérapeutique pour les HAV résistantes à la chimiothérapie en partant des modifications à type d'hyperactivité temporo-pariétale mises en évidence par

l'imagerie TEP et IRMf. Généralement c'est une stimulation à basse fréquence au niveau du cortex temporo-pariétale de l'hémisphère gauche. (Silbersweig et al., 1995)

Une première étude sur l'efficacité de l'rTMS, menée dans les années 1999, montre une efficacité de la rTMS sur la symptomatologie positive (Hoffman et al., 1999). Depuis, de nombreuses études ont montré une nette réduction des HAV avec un effet positif maintenu jusqu'à 12 mois pour un quart des patients ayant reçu ce traitement. (Hoffman et al., 2000, 2003)

Même si le protocole le plus utilisé est représenté par des séances de stimulation à base fréquence – 1Hz (Slotema et al., 2014), à raison de séances biquotidiennes sur une période de 2 à 3 semaines, il existe des études ayant montré un intérêt thérapeutique dans l'utilisation de la rTMS à haute fréquence (20Hz) (Kimura et al., 2016), avec l'avantage de réduire la durée de traitement à 4 séances, c'est-à-dire 2 jours de thérapie.

2.2.2 Les psychothérapies : des modèles psychothérapeutiques ont été également développés pour cibler la prise en charge des HAV.

Plusieurs techniques de psychothérapie ont montré une efficacité dans la prise en charge des hallucinations auditives notamment en combinaison avec la pharmacothérapie et les programmes de réhabilitation (Jardri et al., 2016; Mojtabai et al., 1998).

2.2.2.1 Thérapies cognitivo-comportementales

Au premier plan, on retrouve les thérapies cognitives et comportementales (TCC) qui ont pour objectif d'améliorer l'expérience hallucinatoire d'un point de vue cognitif, l'adaptation à l'expérience, le comportement et l'affect liés à l'expérience. L'intérêt des thérapies cognitives et comportementales dans la prise en charge des hallucinations auditives a été validé par de multiples auteurs (Sommer et al., 2012; Wykes et al., 2008). Plusieurs programmes ont été développés au sein desquels

l'identification des croyances sur les voix et leur remise en question sont les grands principes. L'identification et le renforcement de nouvelles stratégies de coping apparaissent fondamentaux dans l'approche cognitivo-comportementale. Ces programmes peuvent cibler spécifiquement la symptomatologie hallucinatoire ou s'intégrer dans des protocoles plus généraux de prise en charge de la schizophrénie. Cependant, les programmes de TCC ciblant un symptôme en particulier semblent plus efficaces (Turner et al., 2014). Il peut s'agir de thérapies individuelles ou de groupe parfois centrées sur le renforcement de l'estime de soi.

Comme il est souligné dans une étude de 2018, l'intérêt des thérapies cognitives dans la pathologie schizophrénique apporte une amélioration significative des symptômes, notamment au niveau de la symptomatologie positive. (Health Quality Ontario, 2018)

En ce qui concerne les traitements psychologiques pour la schizophrénie par la TCC, une étude pilote a examiné l'effet de l'exposition répétée et systématique de cinq patients schizophrènes à leurs hallucinations auditives (Persaud and Marks, 1995). Ni la fréquence ni le contenu des hallucinations n'ont changé, mais les patients ont rapporté une diminution de l'anxiété et un plus grand sentiment de contrôle sur leurs hallucinations, suggérant ainsi que les techniques d'exposition peuvent aider à réduire l'anxiété générée par les hallucinations.

Les différentes études montrent que les patients traités par thérapie cognitive, thérapie comportementale ou thérapie cognitivo-comportementale présentaient, après le traitement, significativement moins de symptômes versus ceux ayant bénéficié uniquement d'un traitement médicamenteux.

Bien que la TCC pour la psychose partage les mêmes bases de la TCC utilisées pour traiter la dépression et l'anxiété, elle représente un type distinct de psychothérapie qui comporte également des composantes spécifiques qui ciblent les symptômes psychotiques et les défis sociaux qui affectent les patients souffrant de schizophrénie. (Morrison and Barratt, 2010)

La TCC pour la psychose est une thérapie structurée comportant quatre composantes ou étapes essentielles (Morrison and Barratt, 2010): la création de

l'alliance thérapeutique, la psycho éducation, évaluation des symptômes spécifiques du patient et élaboration d'approches ciblées visant à les atténuer et une phase finale pour prévenir les rechutes et favoriser la récupération continue.

Les analyses de sous-groupes de deux revues systématiques comparant la TCC individuelle et de groupe pour la psychose n'ont montré aucune différence significative dans les symptômes cibles entre la TCC individuelle et de groupe pour la psychose.

La thérapie cognitivo-comportementale pour la psychose (CBTp) est l'intervention psychosociale la plus largement étudiée et la plus utilisée dans le traitement de la psychose et des HAV. Il s'agit d'un précieux adjuvant à la pharmacothérapie, fortement recommandé (Leyva and Plummer, 2015; Naeem et al., 2016). Conceptuellement, la thérapie cognitivo-comportementale pour la psychose vise davantage à diminuer la détresse associée aux expériences psychotiques, plutôt qu'à tenter de réduire la fréquence ou la sévérité de ces expériences. Pour y parvenir, elle bénéficie d'une large gamme de techniques (comme le renforcement et le développement des stratégies d'adaptation, les techniques de la « réponse rationnelle » aux délires, les techniques d'acceptation des symptômes psychotiques, la pleine conscience du moment présent ou la technique de la distanciation par rapport aux voix) conduisant les patients à réévaluer la signification et le but des délires et/ou des hallucinations dans leur vie. (Chadwick et al., 2009)

Dans le cadre spécifique du traitement des HAV, la TCC vise à normaliser l'expérience hallucinatoire, développer de meilleures stratégies d'adaptation et de régulation émotionnelle, en lieu et place des stratégies moins efficaces, ainsi qu'amener les patients à tester directement puis réviser leurs croyances sur les voix et sur soi (Beck, 2011; Morrison and Barratt, 2010; Turkington et al., 2006). Cependant, compte tenu de l'hétérogénéité des symptômes traités et des nombreuses techniques utilisées, les composants thérapeutiques essentiels de la CBTp font encore débat.

De nombreuses méta-analyses ont démontré que la CBTp est efficace pour réduire la psychopathologie générale de la schizophrénie (Sarin et al., 2011; Wykes et al., 2008) les symptômes négatifs (Rector and Beck, 2001), et en particulier les symptômes positifs (Pfammatter, 2006; Turner et al., 2014; Zimmermann et al., 2005).

Enfin, la CBTp n'est pas adaptée pour tous les patients et jusqu'à 50 % ne répondent pas de façon satisfaisante (Wykes et al., 2007). Par ailleurs, il sera extrêmement difficile de fournir une telle intervention au cours d'un premier épisode psychotique aigu, dans le cas de rechutes répétées avec un déficit flagrant d'autocritique, ou encore dans le cas d'un refus catégorique des soins. (O'Keeffe et al., 2017)

Bien que la CBTp se soit généralement montrée supérieure lorsqu'elle est comparée à d'autres interventions psychologiques (Kennedy and Xyrichis, 2017; Turner et al., 2014), il ne semblerait pas y avoir d'avantages significatifs en faveur de la CBTp concernant les rechutes, les réadmissions à l'hôpital, le fonctionnement, ni même la sévérité des symptômes (Jones et al., 2012), y compris les hallucinations (Jauhar et al., 2014). La CBTp ne bénéficie pas d'une preuve sans équivoque ni d'un consensus clair (McKenna and Kingdon, 2014) concernant la pathologie schizophrénique.

À l'heure actuelle, il ne semble pas possible d'affirmer que la CBTp bénéficie d'un avantage significatif dans le traitement des HAV réfractaires, comparativement à d'autres thérapies psychologiques. Les options thérapeutiques restant très limitées. Par conséquent, il est impératif de développer de nouvelles interventions pour les patients chez qui aucun autre traitement n'a fonctionné et qui sont à terme de solutions thérapeutiques disponibles actuellement.

2.2.2.2 Thérapie par entraînement attentionnel (Attention Training Technique - ATT) (Wells, 2005)

Cette thérapie développée par Wells vise à modifier l'état cognitif et attentionnel des personnes ayant des troubles émotionnels. Ainsi, le but de l'ATT est d'apprendre aux patients, de se détacher des pensées intrusives et à maîtriser l'attention à ce qu'elle soit de plus en plus flexible.

Faisant partie des techniques permettant d'atteindre la pleine conscience détachée, l'ATT semble avoir été utilisée avec succès dans le trouble de la panique, la phobie sociale, l'hypochondrie et le trouble dépressif. (Billieux et al., 2015)

Dans la schizophrénie, une étude de cas montre une réduction de l'intensité des HAV ainsi que la durée des hallucinations et une réduction du nombre des voix entendues, après 8 séances d'ATT chez un jeune patient de 25 ans souffrant des hallucinations auditives ne répondant pas à la chimiothérapie. (Valmaggia et al., 2007)

Une autre étude de cas, concernant un patient souffrant de schizophrénie paranoïde ayant des pensées intrusives persécutives, ayant bénéficié de 9 séances d'ATT et une poursuite des séances ultérieurement au domicile, montre une amélioration globale de la qualité de vie avec une nette diminution des symptômes psychotiques. Une évaluation effectuée à 6 mois montre le maintien des effets bénéfiques de l'intervention. (Levaux et al., 2011)

2.2.2.3 Les thérapies adoptant une approche relationnelle

Les thérapies interpersonnelles « des voix » ou des HAV, s'inscrivent dans une perspective plus large, dite dialogique, selon laquelle le Soi serait le produit d'une interaction continue et réciproque avec le monde social (Markus and Wurf, 1987). Le Soi qui dialogue ou « the multivoiced self », serait composé de différentes représentations de soi, coexistant indépendamment et ne pouvant être réduites à un tout (Hermans, 1996), organisées et hiérarchisées au sein de structures cognitives supérieures telles que les schémas (Rector and Beck, 2001). Dans certains contextes, ou avec certaines personnes, les différentes représentations de soi pourraient s'opposer, s'entraider ou s'ignorer. Autrement dit, le monde intérieur d'un même individu est abordé sous la forme de relations interpersonnelles (Hallam and O'Connor, 2002). Dans la mesure où les HAV sont souvent personnifiées, il existe une validité apparente à cette approche. Ainsi, les voix comme moyens d'expression de certaines représentations de soi pourraient être entendues, réduites au silence ou modifiées par le dialogue (Lysaker et al., 2000). Les thérapies dialogiques tentent de réorganiser les différentes représentations de soi et permettent à celles relayées au second plan, ou éclipsées par les HAV de revenir sur le devant de la scène. (Davies et al., 1999)

À ce jour plusieurs thérapies ont adopté cette approche dialogique et interpersonnelle pour traiter les HAV. Dans la droite ligne du travail réalisé par The

Hearing Voices Network et les groupes d'entendeurs de voix, « Talking with voices » met l'accent sur l'importance de comprendre les voix et la relation entretenue avec celles-ci dans le contexte biographique de la personne (Longden et al., 2012). Le thérapeute engage un dialogue avec les voix, en leur posant des questions dont les réponses sont transmises par l'entendeur de voix.

Hayward et ses collègues ont développé une thérapie relationnelle se déroulant en trois étapes :

1. Explorer les similitudes entre la relation avec les voix et les relations avec les autres ;
2. Explorer différentes façons de se comporter avec les voix ;
3. Entraîner l'affirmation de soi par des jeux de rôle et l'exercice de la chaise vide dans le but d'augmenter le sentiment de contrôle dans la relation avec les voix. (Hayward and Fuller, 2010; Hayward et al., 2014, 2017)

Lors d'un essai clinique comprenant 13 participants, la thérapie relationnelle a permis de réduire significativement la détresse associée aux HAV ($d=1,3$). À la suite de la thérapie, une mesure de la relation, comme la dominance, l'intrusion, la distance ou la dépendance, entre l'entendeur et ses voix, indiquait que les patients interagissaient depuis une position moins distante avec leurs voix. Il a été suggéré que les interactions négatives avec les voix, en particulier lorsque les entendeurs de voix tentent de se distancer d'une voix perçue comme dominante, seraient significativement associées à la détresse vécue par les patients (Hayward et al., 2017). Pour certains auteurs, les voix sont enracinées dans l'histoire interpersonnelle d'un individu, être en retrait, les ignorer, ou essayer de s'en soustraire n'est d'aucune aide. (Nayani and David, 1996)

Les techniques psychothérapeutiques semblent opposer deux visions dans la façon de permettre aux patients souffrant de schizophrénie de diminuer l'impact des HAV. Les techniques comportementales et attentionnelles tendraient à permettre aux patients de diminuer l'attention qu'ils portent à leur voix, alors que les thérapies relationnelles tendraient au contraire à renforcer le lien entre les patients et leurs HAVs. Cette approche thérapeutique semble prometteuse, puisque les essais cliniques ont montré qu'encourager les patients à établir un dialogue avec leurs voix

pourrait les aider à développer une relation plus constructive et réduirait leurs sentiments d'impuissance et de détresse. Cependant, il est important de noter qu'aucune de ces interventions ne permet aux patients d'entrer directement en relation avec leurs voix. Contraint de faire preuve d'imagination ou d'abstraction, il devient donc difficile pour les patients, comme le thérapeute, d'instaurer un dialogue avec une entité invisible. Ces interventions sont limitées de telle sorte qu'elles ne favorisent pas l'émergence d'émotions intenses nécessaires pour enseigner aux patients comment les gérer. La dimension expérientielle d'une thérapie est pourtant reconnue comme un moyen très utile pour en améliorer l'efficacité.

La thérapie AVATAR, dont les thérapies ayant une approche interpersonnelle semblent avoir influencé la genèse, est une nouvelle approche thérapeutique relationnelle utilisant les techniques de réalité virtuelle qui pourrait combler les lacunes de ces dernières pour en augmenter l'efficacité thérapeutique.

3. Thérapie AVATAR

Malgré le fait que la plupart des professionnels de santé conseillent régulièrement aux patients d'ignorer les voix et d'éviter d'engager un dialogue avec, et que les autres approches psychothérapeutiques font de même, certaines études ont montré que les patients pouvant engager un dialogue avec les voix entendues, sentaient qu'ils étaient beaucoup plus en contrôle, et en conséquence, celles-ci avaient un impact négatif moins important sur eux (Nayani and David, 1996). Plusieurs chercheurs ont développé une approche relationnelle et interpersonnelle visant à redonner aux patients l'ascendant sur ces voix. Ainsi, des chercheurs de l'Université de Londres et de Manchester ont approfondi cette approche en matérialisant la voix par un avatar numérique pour guider le dialogue avec le patient afin que celui-ci reprenne le contrôle « sur leurs voix ». L'approche de Romme et de ses collaborateurs, consistant à encourager les patients à dialoguer avec leurs voix s'est révélée potentiellement thérapeutique. (Romme et al., 2009)

Dans ce registre, une approche thérapeutique consistant à faciliter le dialogue entre le patient et son persécuteur, dans laquelle le patient est en mesure de prendre le contrôle et la voix devient moins persécutante, a déterminé l'apparition de cette nouvelle thérapie, la thérapie AVATAR.

3.1 Place de la réalité virtuelle en psychiatrie

3.1.1 Réalité virtuelle, immersion et présence

Selon Jean Segura, spécialiste de l'imagerie de synthèse et des usages du virtuel, la réalité virtuelle peut se définir comme "l'ensemble des techniques et systèmes qui procurent à l'homme le sentiment de pénétrer dans des univers synthétiques créés sur internet".

La réalité virtuelle (RV), terme créé par Antonin Artaud en 1938, représente un ensemble de technologies qui permettent aux utilisateurs de naviguer et d'interagir en

temps réel, efficacement et de manière intuitive avec un environnement en trois dimensions générées par un logiciel informatique (3D) et ceci à l'aide des sens naturels et des compétences (Haddouk, 2016). Ainsi, la réalité est remplacée par des stimuli artificiellement créés à l'intérieur d'un monde de synthèse.

Pour qu'un environnement virtuel puisse créer l'illusion d'être réel, deux conditions sont requises : l'immersion et la présence.

L'immersion correspond à l'état dans lequel la conscience du soi physique de l'utilisateur diminue en raison de l'implication croissante dans l'environnement virtuel (Eichenberg and Wolters, 2012a). Pour certains auteurs, il s'agit de caractère objectif de la technologie capable d'être inclusive, multimodale et enveloppante, comme avec un casque de visualisation (réalité virtuelle) ou un environnement immersif dans la RV (Cave Automatic Virtual Environment). Indépendamment de cette définition, il est nécessaire de considérer autant l'immersion psychologique que celle physique. Ainsi, l'immersion nécessite une correspondance entre la proprioception de l'utilisateur et les informations générées sur les écrans. La personne utilisant ce moyen thérapeutique doit être suffisamment immergée dans l'environnement virtuel pour permettre l'apparition du « sentiment de présence ». De ce fait, les technologies de plus en plus sophistiquées et immersives sont associées à un sentiment de présence plus élevé (Diemer et al., 2015).

La présence survient donc, suite à l'immersion et est représentée par le sentiment d'être dans l'environnement virtuel alors que l'on se situe physiquement ailleurs. En termes de perception subjective, la présence peut se traduire par le sentiment, la sensation « d'être là » c'est à dire dans le milieu virtuel. Il a été suggéré que le sentiment de présence permet aux utilisateurs de répondre de façon réaliste à un environnement virtuel, qu'il s'agisse des réactions physiologiques simples, ou des réponses émotionnelles, cognitives et comportementales complexes (Sanchez-Vives and Slater, 2005).

En effet, la présence est considérée comme un médiateur nécessaire permettant à l'environnement virtuel de susciter des émotions réelles.

L'expérience de ce sentiment dépend d'une multitude de facteurs propres à l'environnement virtuel, à la technologie utilisée et à l'utilisateur. Le contrôle exercé par l'utilisateur sur l'environnement comme l'immédiateté ou l'anticipation, les facteurs sensoriels comme la richesse de l'environnement, les facteurs de réalisme comme le réalisme de la scène ou la cohérence avec le monde réel, les facteurs de distraction comme l'attention sélective, la conscience de l'environnement réel et de l'interface matériel ou le cyber-malaise sont des variables qui peuvent influencer le degré de présence (Witmer and Singer, 1998). Le cyber-malaise consiste en une réponse physiologique suite à la présence d'un conflit entre les différents systèmes sensoriels impliqués par la RV. Le cyber-malaise représente la perception du mouvement pouvant créer un conflit entre le système visuel, vestibulaire et proprioceptif qui serait responsable de l'apparition de ces symptômes et se manifeste par de la fatigue visuelle, des maux de tête, des vertiges et des nausées. Au moins 60 % des utilisateurs de la réalité virtuelle rapportent avoir ressenti des cyber-malaises lors d'une première immersion (Weech et al., 2019). Une position assise, une immersion d'une durée de 10 à 40 mins ainsi qu'une vitesse et un contrôle adapté des mouvements peuvent diminuer le risque de cyber-malaise. Toutefois le risque reste peu prévisible du fait de certaines caractéristiques intra individuelles qui peuvent affecter la perception de la présence dans un environnement virtuel.

D'autres facteurs, comme l'absorption intellectuelle, l'âge ou l'acuité visuelle peuvent également intervenir dans l'expérience du sentiment de présence (Ling et al., 2014).

En conclusion, la présence dans un environnement virtuel semble dépendre en partie du degré d'attention de l'utilisateur, se déplaçant de l'environnement physique à l'environnement virtuel (Witmer and Singer, 1998). Tout élément qui peut créer une distraction et détourner l'attention de l'expérience virtuelle vers l'environnement réel, risque de nuire à l'apparition du sentiment de présence et, en conséquence, à l'efficacité de l'environnement virtuel.

Les niveaux élevés d'immersion et de présence sont associés à une réponse accrue à la thérapie d'exposition dans les environnements virtuels, ainsi qu'à de meilleurs résultats thérapeutiques et à des gains thérapeutiques plus durables.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont été menées afin de déterminer si la thérapie par exposition à la réalité virtuelle pouvait constituer une forme de thérapie alternative pour le traitement des troubles mentaux.

3.1.2 Les applications thérapeutiques de la réalité virtuelle en psychiatrie

La RV est en train de devenir l'un des outils privilégiés de la psychiatrie de demain. Grâce à sa capacité pour simuler de façon réaliste et dynamique des situations complexes, elle offre aux chercheurs et aux cliniciens des possibilités sans précédent pour étudier et traiter différentes pathologies psychiques.

3.1.2.1. Thérapies d'exposition en réalité virtuelle

Les thérapies par exposition en réalité virtuelle (VRET) ont été utilisées avec succès dans le traitement des troubles de l'anxiété, notamment les phobies spécifiques telles que l'acrophobie, l'aviophobie, l'arachnophobie, l'agoraphobie, la phobie sociale mais aussi le trouble obsessionnel-compulsif et le stress post-traumatique (Botella et al., 2017; Bouchard et al., 2017; Laforest et al., 2016; Michaliszyn et al., 2010).

Il a été prouvé que la VRET est aussi efficace que l'exposition in vivo (Oprîş et al., 2012) mais qu'elle produisait également un changement significatif et positif du comportement dans les situations de la vie réelle (Morina et al., 2015). L'avantage de la VRET réside dans la possibilité de contrôler la qualité, l'intensité, la durée et la fréquence de l'exposition et d'adaptation de l'environnement aux besoins spécifiques de chaque patient (Eichenberg and Wolters, 2012b). D'ailleurs il semble que grâce à l'environnement sécurisant, confidentiel et personnalisable à chaque utilisateur, l'exposition in virtuo est moins aversive que la thérapie in vivo, ce qui pourrait améliorer l'adhésion et le nombre de personnes recevant ce traitement (Garcia-Palacios et al., 2007).

D'un point de vue fonctionnel, il s'avère que les thérapies basées sur l'exposition permettaient d'intégrer une information corrigée dans les structures de la peur en modifiant l'expérience émotionnelle associée aux stimuli phobogènes ou anxiogènes. Il a été également démontré que le niveau d'engagement émotionnel des patients pendant l'exposition affecte la réponse au traitement (Ling et al., 2014). C'est pourquoi il est donc indispensable que la RV puisse provoquer une réaction émotionnelle significative. Ainsi, de nombreuses études ont démontré que la réalité virtuelle est un médium efficace pour induire spécifiquement une large palette d'émotions comme la sérénité, la joie, la tristesse, le craving, la colère, l'anxiété, la peur, l'hostilité ou bien la culpabilité (Botella et al., 2017; Bouchard et al., 2017; Jouriles et al., 2011; Ling et al., 2014).

Le potentiel de la RV pour susciter des émotions a également été confirmé par des mesures psychophysiologiques. Plusieurs études ont pu observer in virtuo les réponses électrodermales, respiratoires et cardiaques, caractéristiques de l'anxiété dans un contexte de provocation mais aussi d'habituation (accoutumance) (Diemer et al., 2015).

3.1.2.2 Entraînement, remédiation et réadaptation cognitive en réalité virtuelle

Dans le cadre du traitement des déficits cognitifs, la RV permet de transférer l'apprentissage, classiquement réalisé à l'aide de tâches « papier-crayon », vers un environnement réaliste et complexe proche des difficultés rencontrées par les patients dans la vie quotidienne.

Des interventions cognitives en RV ont été conduites chez les personnes souffrant de lésions cérébrales (Larson et al., 2014), de démence (Man et al., 2012), de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et de la schizophrénie (Aziz, 2018). Pour les personnes souffrant de schizophrénie, il a été mis en évidence une significative amélioration de la mémoire de travail, de la mémoire visuo-spatiale, de l'attention et des fonctions exécutives (Dimbwadyo-Terrer et al., 2016; Tsang and Man, 2013).

Pour ce qui est de la cognition sociale, dans une étude s'étant intéressée aux scènes de la vie quotidienne (comme sortir au cinéma, expliquer son retard à son patron, rompre avec son partenaire, rembourser un ami) et ayant proposé aux participants trois grandes orientations de comportements (les comportements passifs, agressifs et affirmatifs), les auteurs ont mis en évidence des améliorations significatives dans les processus cognitifs ciblés, mais aussi dans le fonctionnement social à long terme (Peyroux and Franck, 2016).

L'amélioration des performances cognitives a pu être confirmée non seulement dans l'environnement virtuel, mais aussi lors de tests neuropsychologiques, lors d'évaluations cliniques et surtout, dans des situations in vivo (Larson et al., 2014). Par ailleurs, la RV améliorerait la motivation des patients à suivre le traitement, mais aussi leur sentiment d'efficacité personnelle (Rizzo and Kim, 2005), deux facteurs ayant un poids important dans le succès de la réadaptation cognitive.

3.1.2.3 Entraînement aux habilités sociales en réalité virtuelle

Il est légitime de se demander si un personnage virtuel permet une interaction sociale valide, aussi riche qu'une relation naturelle. Le résultat le plus frappant est probablement celui obtenu par Bouchard et al. (Bouchard et al., 2013) démontrant que l'on pouvait manifester un comportement aussi complexe que l'empathie à l'égard d'un avatar. Également, les hommes modifient leur posture, leurs mouvements de tête et de mains lorsqu'ils interagissent avec un agent virtuel féminin (Pan et al., 2012).

Par ailleurs, des personnages virtuels, anatomiquement exacts et représentant des enfants, permettent d'évaluer les préférences sexuelles d'agresseurs en mesurant leur réponse pénienne (Renaud et al., 2014).

Étonnamment, les préjugés négatifs concernant la couleur de peau sont eux aussi maintenus in virtuo (Rossen et al., 2008).

Chez les personnes atteintes de schizophrénie, plusieurs études ont mis en évidence les mêmes déficits de reconnaissance des émotions lorsqu'elles sont exprimées par un visage virtuel ou naturel (Dyck et al., 2010; Marcos-Pablos et al.,

2016). Le même constat s'applique concernant la distance interpersonnelle (Geraets et al., 2018), la mobilité du regard ou les caractéristiques linguistiques d'un dialogue in virtuo (Ku et al., 2006). A noter que ces éléments sont corrélés avec la sévérité des symptômes négatifs, tels que le retrait social, le retrait émotionnel et les relations interpersonnelles déficientes. Enfin, les patients peuvent expérimenter un sentiment de présence sociale reflétant la façon dont ils perçoivent les personnages virtuels comme étant véritablement là, dans la pièce, avec eux (Bailenson et al., 2008). Ainsi, un personnage virtuel pourrait être perçu de façon similaire à une véritable personne, alors les comportements, émotions, et pensées en relation avec celui-ci seraient semblables à ceux observés in vivo.

La RV permet non seulement la réponse émotionnelle et cognitive à une situation sociale, mais aussi les réactions comportementales et physiologiques qui correspondent à celle-ci. En conséquence, l'utilisation de personnages virtuels peut fournir un outil efficace pour l'entraînement aux habiletés sociales (Marcos-Pablos et al., 2016). Ainsi, la RV a permis à des patients atteints de schizophrénie de pratiquer in virtuo la conversation et à l'affirmation de soi grâce à différents jeux de rôles simulant une interaction sociale de la vie quotidienne (comme saluer ou se présenter, débiter, maintenir et finir une conversation, faire et rejeter une demande ou un compromis ou bien exprimer une émotion).

De façon similaire, des patients ont montré une diminution significative de la symptomatologie négative et de l'évitement social, ainsi qu'une amélioration dans la maîtrise des compétences sociales en s'entraînant à différentes situations sociales in virtuo (Rus-Calafell et al., 2018). Les auteurs ont observé une réduction de l'anxiété et de l'inconfort social qui pourrait refléter une augmentation de la confiance des patients lorsqu'ils conversent avec d'autres. Ils ont également constaté une amélioration de la communication interpersonnelle ainsi qu'une augmentation de l'engagement dans les loisirs et activités prosociales prouvant la généralisation des bénéfices acquis in virtuo à la vie quotidienne (Rus-Calafell et al., 2014).

Comme il existe des auteurs qui suggèrent que le maintien des symptômes négatifs et du mauvais fonctionnement social reposerait sur le schéma de la peur de l'échec, il semble pertinent de penser que, comme la réalité virtuelle fournit des environnements sécuritaires où les patients peuvent acquérir des compétences

sociales sans répercussions négatives sur leur vie réelle, sans frustration émotionnelle ou bien sans un réel sentiment d'échec, cela peut être une future méthode de prise en charge de la symptomatologie négative dans la schizophrénie. (Peyroux and Franck, 2016).

3.1.2.4 Thérapies en réalité virtuelle dans le traitement des symptômes positifs

Une utilisation prometteuse de la réalité virtuelle en psychiatrie réside dans le traitement des symptômes psychotiques. Jusqu'à présent, la plupart des études se sont intéressées aux idées délirantes et à la paranoïa.

Il a été démontré que malgré la neutralité qui peut être conférée à un personnage virtuel, les patients pouvaient développer une interprétation délirante en relation avec celui-là. Il a été suggéré que les patients peuvent attribuer un état mental à un personnage virtuel, des intentions et même des émotions (Freeman et al., 2005). La RV serait alors suffisamment sensible sur la base de la paranoïa mesurée in vivo pour différencier les personnes à haut risque de développer une psychose, de celles vivant un premier épisode psychotique ou de témoins volontaires (Freeman et al., 2010; Veling et al., 2016). Ainsi des idées délirantes peuvent facilement être induites dans un environnement virtuel et reflètent fidèlement le niveau de paranoïa in vivo.

Par ailleurs, il a été démontré qu'encourager des patients souffrant d'un délire de persécution à tester leurs croyances et à abandonner leurs comportements de sécurité pouvait conduire à une réduction significative de la détresse psychologique associée et de la conviction délirante. Comme la sécurité des patients est garantie par la RV, ils pouvaient se permettre de prendre des « risques » en ayant un autre comportement que celui « in vivo », ce qu'ils n'auraient pas osé faire ou qui n'aurait pas été possible in vivo (Freeman et al., 2017).

Comparativement à l'intérêt porté aux idées délirantes et à la paranoïa, beaucoup moins d'études en réalité virtuelle se sont intéressées aux phénomènes hallucinatoires.

Dans une démarche d'allure plutôt éducative et afin de réduire la stigmatisation concernant la psychose, certains auteurs ont essayé de reproduire l'expérience d'hallucinations auditives et visuelles dans un environnement virtuel (Ando et al., 2011; Banks et al., 2004). Alors, environ la moitié de l'échantillon des participants, issus de la population générale indemne des pathologies psychiatriques, ont trouvé l'expérience suffisamment réaliste pour qu'elle soit considérée comme perturbante (Yellowlees and Cook, 2006).

À ce jour, la thérapie AVATAR est la seule intervention utilisant la réalité virtuelle pour les hallucinations acoustico-verbales et dans un but curatif (Craig et al., 2018; Leff et al., 2014).

3.2 Principe

La thérapie AVATAR est une approche relationnelle récente qui s'appuie sur les développements théoriques et cliniques décrits ci-dessus, dans le contexte d'un nouveau milieu thérapeutique (Leff et al., 2014). Cette thérapie peut s'inscrire dans la génération de thérapies psychologiques basées sur la réalité virtuelle, utilisant la technologie pour intégrer des graphiques, des sons et d'autres entrées sensorielles en temps réel afin de créer un monde généré par ordinateur avec lequel l'utilisateur peut interagir (Gregg and Tarrier, 2007).

Bien que cette nouvelle thérapie ne soit pas fournie dans un environnement immersif complexe, la plateforme utilise la réalité virtuelle pour créer et permettre à la personne de visualiser les informations non physiques abstraites de sa voix. On pourrait ainsi le définir comme une incarnation virtuelle de l'expérience : donner une représentation physique à la voix personnifiée, mais désincarnée. Cette visualisation de la voix peut faciliter deux processus essentiels dans la thérapie AVATAR : la validation de l'expérience et le flux de dialogue avec la voix tout au long des sessions, tout en modifiant le type de relation entre la voix et le participant. Cette incarnation virtuelle de l'expérience est obtenue en faisant correspondre la voix de l'avatar à l'hallucination auditive actuelle et, lors des premières séances par l'avatar, à l'aide de

déclarations verbatim de la voix, telles que rapportées par l'auditeur. Ceux-ci ajoutent du réalisme à l'expérience et semblent être un aspect clé de la thérapie.

Morrison et ses collègues ont montré qu'environ 75% des personnes atteintes de psychose pouvaient identifier des images spontanées par rapport à leur voix, comme avoir une image de la source perçue d'une voix lorsqu'elle l'entendait (Morrison et al., 2002). Ils ont également signalé que certains auditeurs utilisaient leurs images comme preuves pour étayer leurs convictions relatives aux voix. Ils ont conclu que le fait de travailler avec ces images, de modifier leur contenu ou leur signification de l'image, pourrait entraîner une réduction de la détresse qui leur est associée et même augmenter le sentiment de contrôle sur les images (Morrison and Barratt, 2010).

L'exposition à l'expérience de voir une image et d'entendre un avatar énoncer les mêmes déclarations que la voix lors de séances de thérapie, ainsi que la modification de la relation avec la voix, peuvent contribuer à la réduction de la détresse associée à la voix et à la dé-confirmation des croyances mésadaptées sur la voix. Le mécanisme de ce phénomène peut être lié à l'anxiété : la thérapie peut réduire l'évitement cognitif des informations pertinentes pour la peur (c'est-à-dire la voix et son contenu) et réduire également l'anxiété comme conséquence directe de l'exposition (Foa and Kozak, 1986).

Au fur et à mesure que l'avatar devient moins dominant et que le thérapeute incite le patient à s'opposer de plus en plus énergiquement à ses propos, le patient acquiert de la confiance en son pouvoir. Hayward et ses collaborateurs ont examiné les preuves selon lesquelles le degré de dominance perçue des voix reflète directement la position subordonnée du patient par rapport à ses contacts sociaux (Hayward et al., 2011).

L'expression de l'avatar reflète une compréhension détaillée des convictions de la personne à propos des voix concernant l'identité, le pouvoir, l'intention et les conséquences que les voix peuvent avoir (Chadwick and Birchwood, 1994). Cette expression est directement influencée par les croyances culturelles des patients mais aussi par l'interprétation que le thérapeute lui confère.

Les piliers de conceptualisation de la thérapie AVATAR sont constitués par deux observations : l'impuissance que les patients décrivaient devant leurs hallucinations et le contrôle que certains d'entre eux rapportent lorsqu'ils réussissent à établir un dialogue avec celles-là (Nayani and David, 1996).

A partir de ces deux constats, Leff et ses collaborateurs se sont fixés comme objectif de concevoir une méthode pour faciliter le dialogue entre le patient et l'entité à qui il croit parler. Ils ont ainsi choisi de permettre au patient de créer un avatar de cette « entité », qui peut être humaine ou non, et de l'encourager à initier un véritable échange sous la forme d'une conversation avec lui. Le principal but de la thérapie est de faciliter le dialogue afin que le patient, avec les encouragements du thérapeute, puisse apprendre à tenir tête à son avatar et à le contrôler éventuellement, tout en espérant que cette expérience pouvait se généraliser à la voix persécutrice.

Comme il doit être très difficile d'établir un dialogue avec une entité invisible qui répète des propos stéréotypés, généralement abusifs et la plupart du temps disqualifiant et menaçants, indépendamment de la volonté du patient, il a été considéré que si le persécuteur avait un visage adapté au discours du patient, un dialogue entre le patient et son persécuteur pourrait être établi avec l'aide d'un thérapeute.

3.3 Méthode

Cette thérapie est basée sur une technologie informatique qui permet à chaque patient de créer un avatar de l'entité qu'il croit lui parler.

Concernant la configuration du système, le patient construit l'avatar à l'aide d'un programme informatique permettant de créer un visage ; un logiciel d'animation permet de synchroniser les mouvements des lèvres de l'avatar avec la parole et un autre logiciel permet au thérapeute de parler à travers l'avatar avec la voix que le patient entend. Un logiciel commercial est disponible pour la construction du visage (Facegen Modeller version 3.5.1 pour Windows utilisé au Canada ; www.Facegen.com) et pour l'animation (Annosoft Real-time LipSync SDK 4.0.0.0 pour Windows ; Annosoft, Richardson, Texas, États-Unis ; www.annosoft.com/microphone-lipsync). Pour ce qui est la voix, il existe une large variété de programmes permettant de créer la voix de

l'avatar. La gamme des voix parmi lesquelles le patient choisit est produite en transformant la voix du thérapeute en une variété de formes (www.nchsoftware.com).

En moyenne, il faut 15 minutes au patient pour choisir le visage et 25 minutes pour choisir la voix. Les patients qui ne visualisent pas forcément un visage, sont invités à choisir un visage avec lequel ils se sentiraient à l'aise de parler et qui peut correspondre à leur représentation physique de la « voix » entendue. Les patients qui entendent plusieurs voix sont invités à se concentrer sur la voix dominante ou sur la voix qu'ils souhaitent maîtriser le plus.



Il est indispensable d'aider les patients à créer leur avatar en demandant tout au long de la procédure à quel point il y avait une correspondance entre l'image sur le moniteur ou la voix qu'ils avaient sélectionnée et ce à quoi ressemblait leur persécuteur. Cela confère une validité à l'expérience du patient.

Au cours des séances de thérapie, le thérapeute produit les paroles de l'avatar, puis transformées par le logiciel et transmises ensuite au patient qui se situe dans une autre pièce, par le biais du visage animé de l'avatar.

Les réponses du patient sont ensuite renvoyées au thérapeute afin qu'il interagisse efficacement avec l'avatar en tant qu'entité externe. Le thérapeute peut également communiquer des instructions, des conseils, des réflexions ou bien des encouragements au patient avec sa propre voix sur un canal audio séparé, indépendamment de l'avatar. Le son est transféré entre les deux ordinateurs via une connexion réseau standard.

Concernant la configuration physique du système, le patient doit être assis dans une pièce, face à un moniteur sur lequel son avatar est affiché. Le thérapeute est assis dans une autre pièce adjacente et visionne également un écran sur lequel l'avatar apparaît. Il y a également un écran supplémentaire pour le changement de voix. C'est à l'aide de ce deuxième écran que le thérapeute peut parler au patient par l'intermédiaire de l'avatar.



Le patient est invité par le thérapeute à entrer en dialogue avec son avatar.

Le thérapeute contrôle l'avatar afin qu'il passe progressivement sous le contrôle du patient au cours de 6 séances hebdomadaires d'une durée de 30 minutes. Au cours de la thérapie, l'avatar, qui est initialement persécuteur, devient de plus en plus reconnaissant et positif. En outre, au cours de la thérapie, le thérapeute modifie le caractère de l'avatar, qui n'est plus abusif, mais qui devient plus neutre pour et envers le patient.

En accord avec ce changement de caractère, l'expression de l'avatar est modifiée pour apparaître moins agressive lors des premières séances et devenir plus amical vers la fin de la thérapie. De manière inconsciente, ce changement peut être perçu par le patient comme une substitution d'un parent punitif à un parent aimant, dénigrateur ou négligent, lui permettant de réintégrer la partie inacceptable projetée de son monde interne dans sa structure psychique.

Chaque session est enregistrée numériquement et le fichier audio est transféré sur un lecteur multimédia personnel (lecteur MP3) qui est remis aux patients pour qu'ils puissent l'utiliser a posteriori, à tout moment en dehors des sessions afin de renforcer leur contrôle sur la « voix » persécutrice.

Au cas où le participant deviendrait très anxieux en voyant ou en entendant l'avatar, un bouton de stress, bien visible dans l'obscurité de la pièce, est mis à disposition. En appuyant sur ce bouton, l'avatar disparaît du moniteur et est remplacé par une scène et une musique apaisante.

3.4 Effets

Dans une étude pilote initiale (Leff et al., 2013), un groupe de 26 patients schizophrènes, entendeurs des voix depuis 4 à 30 ans, traités par des antipsychotiques et ayant un suivi psychiatrique régulier, a permis de tester cette technique. Seize d'entre eux ont bénéficié des séances avec un avatar. L'évaluation qui s'est faite à une semaine et à 3 mois après la fin de la thérapie avait montré une réduction importante de la symptomatologie psychotique (échelle PSYRATS) par rapport aux groupes de 10 patients n'ayant pas bénéficié de la prise en charge par la thérapie AVATAR : des réductions moyennes du score PSYRATS total de 8,75 (P =

0,003) et du score combiné BAVQ-R d'omnipotence et malveillance des voix de 5,88 (P = 0,004).

Une autre évaluation, cette fois-ci avec une échelle de perception de « malveillance » (Beliefs About Voices Questionnaire BAVQ-R), a pu montrer une amélioration significative de la perception de la malveillance et de l'omnipotence de la voix.

A 3 mois, il a également été constaté une réduction significative de la symptomatologie dépressive associée et directement liée au contenu des hallucinations.

Sur les 26 patients qui ont participé à l'essai, 16 ont reçu la thérapie et ont bénéficié d'une réduction significative de la fréquence et de l'intensité des voix et de la perturbation de leur vie (P = 0,003). Il y avait aussi une amélioration significative dans la perception de la malveillance et de l'omnipotence des voix (P = 0,004). Au suivi de trois mois, la fréquence et l'intensité des voix ont encore diminué. De plus, une réduction significative des symptômes dépressifs a été détectée lorsque les scores de fin de traitement ont été comparés à l'évaluation de suivi à 3 mois. (Leff et al., 2013)

Parmi les 16 patients ayant bénéficié de la thérapie, 3 d'entre eux ont rapporté un amendement total des HAV à la fin de la thérapie, résultat qui s'était maintenu lors de l'évaluation de 3 mois.

Dans le même registre des résultats spectaculaires, un quatrième patient, entendeur des voix depuis plus de 30 ans, rapportait une diminution considérable de la fréquence des voix ainsi qu'un changement radical du contenu du discours de celles-ci. (Leff et al., 2013)

Dans une étude de 2017, où près de 100 personnes souffrant de HAV d'allure persécutrice et persistante, ont pu bénéficier de cette thérapie, il a été prouvé que la thérapie AVATAR générait un large effet thérapeutique sur la fréquence des HAV et la détresse associée, notamment en comparaison à une psychothérapie de soutien. Également, les auteurs de cette étude ont mis en évidence une réduction statistiquement significative des croyances concernant l'omnipotence des voix, ainsi que leur acceptation. Cependant, à 6 mois après la thérapie, le groupe ayant reçu la

thérapie virtuelle ne montrait plus de différence significative avec le groupe contrôle, ayant reçu comme traitement une thérapie de soutien. (Craig et al., 2018)

Pour confirmer le bénéfice de cette stratégie, les chercheurs ont inclus 150 patients schizophrènes qui souffraient des HAV persistant depuis au moins un an malgré la chimiothérapie administrée de manière continue. (Craig et al., 2018)

Lors de cette étude monocentrique, randomisé en simple aveugle les patients ont reçu soit la thérapie avec un avatar numérique soit une psychothérapie de soutien.

Après 12 semaines, le score des hallucinations auditives sur l'échelle des symptômes psychotiques (PSYRATS-AH) a baissé dans les deux groupes, mais avec une différence statistiquement significative en faveur de la thérapie AVATAR. Les résultats étaient également en faveur de la thérapie par avatar sur une réduction de la fréquence des hallucinations, ainsi que de la détresse associée à ces hallucinations ou de la malveillance.

Le nombre et l'espacement des séances sont tels que la thérapie s'intègre facilement dans le programme de soins plus large et est dispensée parallèlement à la gestion de cas courant et au traitement médical. À l'heure actuelle, le système de livraison est assez lourd et nécessite l'installation fixe de deux ordinateurs de bureau câblés, mais en réalité, le logiciel est capable de fonctionner sur des ordinateurs portables ou des tablettes sur l'intranet de l'hôpital, avec les autorisations de protection et de gouvernance des données appropriées. Avec une telle configuration, il serait tout à fait possible d'incorporer cette thérapie dans les environnements cliniques de routine des patients externes, et les sessions pourraient être adaptées pour s'intégrer à d'autres composantes des soins globaux.

Le principal obstacle à la mise en œuvre de routine réside dans l'identification, la formation et la supervision du personnel clinique chargé de dispenser le traitement. Cela représente un défi majeur plus généralement pour les thérapies psychologiques de la psychose (Haddock et al., 2014; Prytys et al., 2011). À ce jour, toutes les thérapies AVATAR ont été administrées par des cliniciens très expérimentés, qui ont tous une formation préalable considérable en psychothérapie son exécution. Il est difficile pour l'heure d'envisager l'administration d'AVATAR par des thérapeutes

débutants sans compétences en formulation clinique ni familiarisation avec diverses techniques psychothérapeutiques.

A noter, qu'une telle expérience de thérapie implique une certaine anxiété initiale, souvent marquée, suivie, au cours du débriefing de la première session, d'un grand sentiment de soulagement, sans doute lié à l'accomplissement, de pouvoir et même de libération. Au fil du temps, l'anxiété signalée en session diminue généralement et le participant est en mesure de réfléchir avec le thérapeute sur un défi important qui a été confronté et surmonté.

Pour ce qui est de la nature du dialogue, il s'agit en fait d'un trilogue car le thérapeute joue deux rôles : celui de l'avatar persécuteur et celui du thérapeute offrant une thérapie de soutien. Au fur et à mesure que les sessions progressent, les deux rôles se confondent et l'avatar s'engage progressivement à cesser la maltraitance envers le patient et commence à faire des simples suggestions en remplaçant les réflexions et à renforcer l'estime de soi du patient. Ainsi, l'expression de l'avatar évolue, en passant d'une phase de menaçante ou neutre à souriante. Bien que les patients interagissent avec l'avatar comme s'il s'agissait d'une personne réelle, ils l'ont créé et ils savent qu'il ne peut leur nuire, contrairement aux voix qui menacent souvent leur intégrité. De ce fait, ils peuvent prendre des risques avec l'avatar, en s'y opposant avec force, en leur disant de les laisser seuls, comportement qu'ils n'oseraient pas tenter avec le persécuteur par peur de répercussions. Une fois qu'ils ont eu le courage de s'opposer à l'avatar, ils ont appris à faire de même avec leur persécuteur.

Concernant la relation que le patient peut nouer avec l'avatar, une minorité de patients a trouvé qu'il était impossible de poursuivre le traitement du fait de cette relation difficile à investir. Parmi celles-là, nous retrouvons des patients qui entendaient plusieurs voix et qui ne pouvaient pas se concentrer sur ce que disait l'avatar, ce qui a engendré un abandon de la thérapie après la deuxième séance. Ou, le cas d'un patient qui était persécuté par le diable et qui s'est plaint que, à chaque fois qu'il tentait de créer l'avatar, le diable lui infligeait de fortes douleurs, ce qui a également entraîné un abandon de la thérapie. (Rus-Calafell et al., 2018)

3.5 Déroulement d'une intervention thérapeutique AVATAR

La thérapie AVATAR est une thérapie relativement courte, comportant entre 7 et 10 séances d'une heure, séances qui se déroulent de façon hebdomadaire ; chaque séance comporte deux entretiens semi structurés d'environ 15 minutes, avant et après l'immersion qui peut durer entre 5 et 30 minutes maximum.

La première séance correspond à la création de l'avatar : si le patient n'a pas d'idées précises de ce à quoi la voix peut correspondre, il est accompagné par le thérapeute afin de pouvoir imaginer un personnage qui pourra correspondre de manière assez fidèle à la voix entendue. L'utilisateur bénéficie de multiples possibilités concernant les éléments morphologiques de l'avatar : il peut, ainsi, modeler son personnage en ajoutant des traits comme les rides, les cernes, des cicatrices etc. L'avatar se compose uniquement du buste du personnage, qui se tient immobile dans l'obscurité. C'est aussi pendant cette même séance que l'utilisateur crée la voix de l'avatar, en modifiant les caractéristiques acoustiques de la voix du thérapeute.

La deuxième séance correspond à la confrontation, c'est-à-dire la première confrontation directe entre le patient et l'avatar. Durant cette séance, l'avatar exprime ses propos habituels et le patient est incité par le thérapeute à répondre en utilisant ses stratégies habituelles de défense. Le thérapeute encourage fortement le patient à entrer en contact direct avec l'avatar, de protester contre ses propos, d'exprimer ses émotions ainsi que ses revendications.

La troisième séance ou « l'ouverture » : pendant cette séance l'avatar présente des propos habituels mais se montre ouvert et capable d'être réceptif aux revendications et aux plaintes du patient, pouvant jusqu'à avoir un réel échange avec le patient et même le questionner vis-à-vis de ses propos. Le thérapeute doit impérativement faire remarquer au patient que contrairement à la deuxième séance, l'avatar peut se montrer à l'écoute et accessible malgré les propos souvent insultants et disqualifiants. Ainsi, c'est à partir de ce moment que le patient doit comprendre qu'un positionnement passif ne l'aidera pas et qu'il doit accepter et s'affirmer devant l'avatar.

La quatrième séance – la réconciliation correspond à un changement de la part de l'avatar, changement qui consiste dans un amendement des propos menaçants.

Pendant cette séance, le thérapeute, par le biais de l'avatar essaye de faire comprendre au patient l'existence d'un lien entre sa faible estime de soi, les propos de son persécuteur ainsi que la relation qu'il entretient avec celui-ci. En s'acceptant, avec ses qualités et défauts, le patient pourra progressivement diminuer l'emprise de son persécuteur sur lui-même ; dans ce but, le patient est chargé de demander à son entourage une liste avec ses qualités, liste qu'il apportera à la prochaine séance.

La cinquième séance – la revalorisation : cette séance est déterminante pour restaurer l'estime de soi du patient. Tout d'abord, le thérapeute doit féliciter le patient pour avoir réussi à aborder son entourage et avoir pu constituer la liste de ses qualités. L'objectif de cette séance est d'amener le patient à croire dans ses qualités ; pour cela, l'avatar interroge le patient au sujet de ces qualités en lui demandant d'expliquer pourquoi son entourage pense-t-il cela de lui. En justifiant chacune de ses qualités à l'avatar, le patient se le prouve aussi à lui-même et obtient une plus grande confiance en soi, ce qui lui permettra de mettre en place de nouvelles stratégies de défense, notamment verbales. A travers ses interventions durant la séance, le thérapeute doit faire comprendre au patient qu'il doit être d'abord lui-même convaincu de son pouvoir et de ses qualités, afin de pouvoir échapper à l'emprise de son persécuteur.

La sixième séance ou la séance de renforcement, vise à reconforter le patient dans sa nouvelle relation avec l'avatar, avec son persécuteur. Ainsi, l'échange avec l'avatar doit lui donner un sentiment de pouvoir, un sentiment de contrôle.

La septième séance qui est la séance de consolidation, a comme but à ce que le thérapeute s'assure que les progrès faits par le patient se maintiennent. Cette dernière étape doit permettre au patient de perfectionner les stratégies acquises et l'aider à prendre conscience du fait qu'il dispose des outils pouvant l'aider à faire face aux hallucinations et prendre le contrôle du persécuteur. Lors de cette dernière séance, un bilan sur le déroulement de la thérapie doit être fait. En fonction de la nature des difficultés évoquées par le patient, le patient et le thérapeute peuvent décider de poursuivre la thérapie avec quelques séances supplémentaires de consolidation.

3.6 Les mécanismes d'action de la thérapie AVATAR

Mais quelles sont les mécanismes d'actions de cette nouvelle approche thérapeutique ? Comment cette thérapie fonctionne-t-elle ?

Alors que les tentatives pour comprendre l'expérience auditive doivent prendre en compte la complexité et la diversité des sons (Woods et al., 2014), la majorité des auditeurs décrivent des voix qui se présentent sous la forme d'un « autre » avec lequel une relation interpersonnelle significative se développe (Beavan et al., 2011; McCarthy-Jones and Resnick, 2014).

La thérapie AVATAR fait partie d'une nouvelle vague de thérapies qui adopte une approche relationnelle et qui se base sur le dialogue pour travailler avec ces voix induisant une forte détresse aux patients.

Pour comprendre l'approche AVATAR, il est important de prendre en compte sa position dans l'évolution des interventions psychologiques auprès des patients hallucinés en détresse.

Il existe plusieurs explications possibles à l'efficacité du traitement par AVATAR. Le thérapeute prend les expériences des patients au pied de la lettre, comme si tout ce que les patients relataient était réel, et les aide à actualiser leur persécuteur, en validant l'expérience du patient. Bien que les patients interagissent avec l'avatar comme s'il s'agissait d'une personne réelle, ils savent que cela ne peut pas leur être nuisible, par opposition aux voix qu'ils redoutent. Une fois qu'ils ont eu le courage d'affronter l'avatar, ils auront appris à faire de même avec leur persécuteur, comme en témoigne la réduction significative du pouvoir perçu de leur persécuteur.

Au cours de la thérapie, l'avatar change de nature, cesse de maltraiter le patient après une ou deux séances et devient amical et solidaire. Le thérapeute et l'avatar encouragent les patients à écouter leur MP3, qui contient toutes les sessions enregistrées et que chaque patient doit conserver, lorsqu'ils sont harcelés par les voix. Cette méthode a été nommée « un thérapeute dans la poche », d'où la possibilité que l'amélioration continue après la fin de la thérapie soit imputable à l'utilisation du MP3. Cependant, dans la littérature, il n'existe pas pour l'instant d'études ayant quantifié l'utilisation du MP3 par les patients au cours la période post-thérapie.

Les sessions enregistrées rappellent aux patients leur succès à tenir tête à l'avatar et renforcent leur courage à s'opposer aux voix. Les sessions particulières au cours desquelles l'avatar examine la liste des qualités du patient constituent des rappels utiles au patient qu'une personne de confiance les apprécie, et contribuent probablement à améliorer l'estime de soi du patient. La diminution continue des hallucinations auditives après la fin du traitement et la réduction significative des symptômes dépressifs pendant toute la période de suivi peuvent probablement être attribuées à la disponibilité et à l'utilisation régulière du lecteur multimédia personnel, bien que des études évaluant cette hypothèse n'ont pas encore été menées.

Alors que les échanges, particulièrement ceux des premières sessions, impliquent la négociation d'un transfert de pouvoir et de contrôle de la voix de l'avatar à l'auditeur, les relations caractérisées par le retrait nécessitent un «retournement» pour faire face à l'expérience précédemment évitée, tandis que les relations «accrochées» nécessitent généralement un processus de désengagement, c'est-à-dire ne pas se laisser entraîner par ce que l'on pourrait appeler la «danse de la détresse» habituelle. De telles stratégies partagent certains points communs avec une approche de traitement de la psychose par une approche d'acceptation et d'engagement (Bach and Hayes, 2002; Gaudio and Herbert, 2006), dans la mesure où les relations caractérisées par le «retrait» et le «resserrement» pourraient être considérées comme impliquant des niveaux inutiles d'évitement expérientiel et de prévention.

Après la phase d'affirmation initiale, le caractère de l'avatar change progressivement pour devenir conciliant, voire utile. Cela amorce une deuxième phase qui se concentre sur les questions d'estime de soi et d'identité, travail cohérent avec d'autres approches récentes soulignant l'importance de l'estime de soi et de la compassion pour le travail avec des voix angoissées (van der Gaag et al., 2012; Mayhew and Gilbert, 2008).

Un travail spécifique sur l'estime de soi consiste généralement à demander à la personne de solliciter son entourage amical ainsi que la famille, afin de lui fournir une liste de leurs points forts et de leurs meilleures qualités, qui peuvent ensuite être utilisés dans le dialogue avec l'avatar. Pour certaines personnes, l'étendue de l'isolement social actuel signifie qu'il peut être difficile d'identifier une personne à qui

communiquer la liste (dans de tels cas, elle peut être obtenue auprès d'un professionnel de confiance ou le thérapeute peut « préparer » la liste en collaboration avec la personne). (Craig et al., 2016)

Les sessions finales de la thérapie AVATAR impliquent souvent une discussion autour d'espoirs pour l'avenir et sont influencées par la prise en compte de la signification personnelle du rétablissement dans le contexte de l'expérience de l'audition vocale. (Woods, 2013)

En plus de son potentiel thérapeutique, la thérapie AVATAR nous offre la possibilité d'observer directement les patients en interaction avec une représentation de leurs « voix ». Cela a mis en lumière de nombreux aspects de la relation des patients avec leurs « voix », notamment l'importante formulation psychodynamique de l'externalisation de pensées inacceptables et la possibilité d'inverser ce processus.

Les inconvénients de la thérapie par RV résident dans les difficultés dues aux compétences techniques spécialisées requises et au coût des appareils. La formation des thérapeutes est nécessaire pour leur permettre de manipuler le logiciel et le matériel et de l'ajuster aux besoins de chaque cas. Le coût des appareils est élevé, mais à mesure que la technologie évolue, il diminue constamment. L'immersion pendant le traitement de réalité virtuelle peut induire des effets secondaires légers et temporaires tels que nausées, vertiges ou maux de tête. (Craig et al., 2018)

À ce jour, toutefois, l'expérience montre que la réalité virtuelle offre plusieurs avantages. Le patient évite d'être exposé à des stimuli phobiques grâce à l'utilisation de la réalité virtuelle car le patient y est exposé autant de fois qu'il le souhaite et sous la supervision du thérapeute. La technique a lieu dans le bureau du thérapeute, ce qui garantit la confidentialité et la sécurité du patient. Le thérapeute est en mesure de contrôler les événements imprévus pouvant survenir lors de l'exposition du patient dans des environnements réels. Le thérapeute peut principalement contrôler l'intensité de l'exposition et l'adapter aux besoins du patient.

La réalité virtuelle peut s'avérer particulièrement utile dans certains états psychologiques. Par exemple, les patients souffrant de stress post-traumatique (PTSD) qui ont tendance à éviter les rappels d'événements traumatiques. L'exposition

en réalité virtuelle peut résoudre ce problème en fournissant au patient un grand nombre de stimuli qui activent les sens, provoquant les réactions d'anxiété physiologiques et psychologiques nécessaires, indépendamment de sa volonté ou de sa capacité à se souvenir de l'événement traumatisant dans son imagination.

4. Discussion

Compte tenu du fait que les HAV sont un des symptômes cardinaux de la schizophrénie, touchant jusqu'à 70% des personnes souffrant de cette pathologie, du fait qu'elles entraînent une importante détresse psychologique la plupart des temps, et compte tenu du manque d'efficacité des thérapies existantes disponibles à ce jour, puisqu'environ 15% des entendeurs des voix sont qualifiés d'ultrarésistants, il existe un considérable intérêt pour le développement de traitements innovants.

Actuellement, il existe plusieurs thérapies ayant adopté une approche dialogique et interpersonnelle pour traiter les HAV, approche qui met l'accent sur l'importance de comprendre les voix et la relation entretenue avec celle-ci dans le contexte biographique de la personne. La thérapie AVATAR fait partie de cette nouvelle vague d'approche relationnelle, permettant de travailler autour de l'expérience hallucinatoire personnelle à travers une interaction directe, face à face, par le biais d'une représentation digitale représenté par l'avatar.

Bien que la thérapie AVATAR ne soit pas fournie dans un environnement immersif complexe, on peut la définir comme une incarnation virtuelle de l'expérience auditive, c'est-à-dire - donner une représentation physique à la voix personnifiée, ce qui semble faciliter la validation de l'expérience auditive et le flux de dialogue avec la voix tout en modifiant le type de relation entre la voix et l'auditeur. Le but est qu'au fil de la thérapie, le patient puisse prendre confiance, puisse devenir de plus en plus affirmatif et que l'avatar, représentant les voix, cède du terrain.

Même si des preuves de réductions de la fréquence et de l'intensité de la voix, ont été rapportées, comme dans d'autres approches psychologiques, la thérapie AVATAR vise directement la réduction de la détresse et de la perturbation de la vie de l'auditeur vocal, ce qui peut ensuite impacter les différentes caractéristiques des hallucinations comme la fréquence et l'intensité. En fin de compte, l'objectif de cette thérapie est que la personne puisse commencer à éprouver un sentiment de pouvoir et de contrôle au sein de ses relations de sorte à ce qu'elle puisse émerger plus confiante dans sa capacité à naviguer dans son monde social et à s'engager avec la possibilité d'un avenir différent et plus positif.

Bien que les résultats obtenus jusque-là soient encourageants, ils existent des questions importantes concernant le rôle de la thérapie AVATAR dans la résolution des HAV apparemment résistantes, et des mécanismes d'action qui ont potentiellement contribué à la rémission pour certains participants par rapport à la réduction quantitative de la détresse pour les autres. Ainsi, comprendre l'expérience de la thérapie d'un point de vue du patient – et l'effet subjectif de l'interaction virtuelle – est crucial.

Comme pour la thérapie cognitivo-comportementale pour la psychose (CBTp), qui considère que ce n'est pas la voix ni son contenu qui cause l'anxiété et la détresse, mais plutôt la façon dont le patient l'évalue, la thérapie AVATAR vise à réduire la détresse et augmenter la tolérance à la voix, en modifiant principalement l'évaluation et l'interprétation des voix par le patient.

La particularité de cette thérapie est représentée par la dimension interpersonnelle des HAV qui est prise en compte. Ainsi, encourager les patients à dialoguer avec leurs voix peut faire évoluer la relation déjà existante entre les patients et leurs voix et les aider à développer des relations plus constructives, au contraire de la CBTp, qui tendrait à permettre au patient de détourner son attention de leurs voix.

Malgré l'absence d'études comparant les résultats des différentes techniques psychothérapeutiques et la thérapie AVATAR, nous pouvons imaginer des résultats plus favorables et durables pour la thérapie AVATAR du fait que cette thérapie, contrairement à la psychothérapie classique, permet de créer « une interaction réelle » avec « la voix » grâce à l'avatar en lui-même ; celui-ci représente l'aspect concret de la thérapie, ce qui peut être un des grands points forts de cette thérapie avec cette population ayant une symptomatologie polymorphe, dont les symptômes négatifs et les troubles cognitifs faisant parti de la maladie génèrent des difficultés cognitives variées dont l'abstraction et le jeu d'échange qui sont très difficiles à pratiquer.

Même si l'objectif principal des études disponibles n'est en aucun cas de démontrer les mécanismes d'efficacité de cette thérapie, les résultats obtenus semblent avoir un dénominateur commun qui serait représenté par des facteurs émotionnels liés au soi. En dehors de ce constat, il a été souligné (Craig et al., 2016) que l'un des principaux objectifs de la thérapie AVATAR était d'améliorer l'image de

soi des patients. Ainsi, il semblerait qu'en reconstruisant l'estime de soi des patients afin de leur donner les moyens de s'affirmer efficacement, la réalité virtuelle parvient à transformer l'expérience émotionnelle qu'ils vivent avec leur persécuteur.

Concernant les processus thérapeutiques, la personnification des HAV peut avoir différentes interprétations : comme une tentative pour normaliser l'expérience hallucinatoire stigmatisante et la rendre acceptable d'un point de vue social, ou bien une manière de combler le vide de l'environnement social appauvri des patients. Le dénominateur commun semble être un mécanisme de défense du « Soi » en relation aux autres. Dans ces conditions, personnifier les voix avec un avatar confère ce que Leff a appelé « the face validity » de l'expérience des patients.

De nombreuses études ont suggéré un rôle central des perturbations du Soi dans la schizophrénie et le développement des hallucinations auditives (Fielding-Smith et al., 2015). Le modèle cognitif de la psychose souligne le rôle des expériences anormales du Soi, des croyances négatives sur soi et de la faible estime de soi comme intervenant dans la nature et l'adaptation aux voix. Notamment, un lien étroit a été mis en évidence avec le contenu négatif, le pouvoir des voix, ainsi que la réponse émotionnelle et comportementale, telle que la détresse et l'obéissance aux voix. La relation serait réciproque et les voix négatives renforceraient à leur tour l'évaluation négative de soi. Dans la réalité virtuelle, l'avatar offre aux patients un point de vue différent, et ce dans un dialogue qui leur renvoie une image de soi positive et un sentiment de contrôle que la RV pourrait aider les patients à développer des représentations plus diversifiées d'eux même, dans laquelle le Soi-négatif devient moins dominant, en faveur d'un Soi plus positif.

Dans ces conditions, il est nécessaire de déterminer quelles représentations du soi sont les plus vulnérables et devraient être défendues dans la thérapie en RV – le soi actuel, c'est-à-dire, celui ou celle que nous pensons être, le soi idéal, c'est-à-dire celui que nous voudrions être, le soi possible ou celui que nous pourrions devenir, le soi obligé ou celui que nous devrions être ou bien le soi craint, c'est-à-dire celui que nous avons peur de devenir. (Markus and Wurf, 1987)

Aujourd'hui, cette nouvelle thérapie innovante, comporte cinq cibles thérapeutiques principales. La première est la réponse émotionnelle aux voix, qui

s'articule autour du spectre émotionnel induit par la voix. La seconde est la cognition sur les voix, qui traite la capacité d'introspection de l'origine, de la contrôlabilité, du pouvoir et du sens de la voix. La troisième est la perception de soi, qui relève des observations et des croyances que le patient a de soi-même. La quatrième est la stratégie d'adaptation représentée par l'ensemble des techniques mises en place par le patient au cours de la thérapie pour contrôler ses interactions avec l'avatar et, donc, en conséquence, avec les voix. La dernière cible thérapeutique correspond aux souhaits, qui souligne la prise de position du patient face à son avatar quant à ses aspirations et désirs pour le futur.

Comme les facteurs émotionnels liés au Soi semblent jouer un rôle crucial, le moment où intervient la réduction des affects négatifs n'est pas anodin, puisque la quatrième séance est précisément celle au cours de laquelle le manque d'estime de soi est directement abordé. En parallèle, il est important que les patients fassent l'expérience d'une relation moins menaçante dans laquelle ils se sentent en contrôle sur l'avatar. Ainsi, il semblerait qu'en reconstruisant l'estime de soi des patients afin de leur donner les moyens de s'affirmer efficacement, la RV parvient à transformer l'expérience émotionnelle qu'ils vivent avec leur persécuteur. Il a été observé une réduction significative de la détresse et de l'omnipotence associée aux voix, or ces dernières sont directement et de façon proportionnelle corrélées à la détresse, l'anxiété et l'humeur dépressive (Mawson et al., 2010). Ainsi, il semble que la thérapie AVATAR soulagerait les patients de leur détresse en réduisant la menace que représentent les HAV contre le « Soi ».

En mettant l'emphase sur la régulation des émotions et la réduction de la détresse associée aux voix, la thérapie par la RV semble également influencer les symptômes affectifs de la schizophrénie. Ainsi, les répercussions de la thérapie se manifesteraient progressivement dans les différentes sphères de la vie des patients. Au-delà de la sévérité des symptômes, c'est la qualité de vie des participants qui est significativement améliorée grâce à la RV.

Pour ce qui est de l'exposition directe à l'avatar, celle-ci contribue à réduire la valence émotionnelle associée aux HAV. L'exposition, que ça soit en vivo comme en virtuo, repose sur le même principe, celui de la théorie du traitement émotionnel de Foa and Kozak (Foa and Kozak, 1986). Ainsi, une exposition progressive aux stimuli

anxiogènes et phobogènes, dans un environnement contrôlé et sécuritaire permet d'intégrer une information corrective dans la mémoire dysfonctionnelle de la peur. L'habituation conduirait ensuite à une normalisation de la réponse comportementale. Cela coïnciderait avec l'expérience des participants qui vivent énormément d'anxiété avant leur première rencontre avec l'avatar, pour diminuer à mesure qu'ils interagissent avec lui. Même si ce mécanisme seul ne peut pas expliquer l'ensemble des résultats, il participe à la réussite de la thérapie à travers à ce qu'on peut nommer l'apprentissage d'une régulation plus efficace des émotions. (Chaix et al., 2014).

La thérapie en RV permet aux patients atteints de SRT de vivre un dialogue directement avec une représentation virtuelle de leur voix persécutrice. Cette approche à la fois dialogique et interpersonnelle et expérientielle, fournit une occasion unique pour traiter les HAV au sein d'une population si difficile que toutes les tentatives précédentes ont échoué.

Dans les essais menés et rapportés jusque-là, la réalité virtuelle a conduit à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la détresse associée aux HAV, mais aussi des croyances concernant la malveillance et l'omnipotence des voix. Il a également été observé un effet significatif sur les symptômes dépressifs, amélioration qui semblerait contribuer à réduire significativement la sévérité des symptômes généraux de la schizophrénie. Comme les HAV et la détresse associée impactent considérablement le fonctionnement des patients et interfèrent avec leur vie quotidienne, les bénéfices obtenus grâce à la thérapie AVATAR sur les symptômes psychotiques peuvent expliquer la réduction de la symptomatologie dépressive et permettre aux patients d'obtenir une meilleure qualité de vie. Cette amélioration globale peut être justifiée notamment par l'impact positif généré par le sentiment de « pouvoir de maîtrise » mais aussi par la réduction de la détresse associée.

Ainsi, les bénéfices potentiels de la RV semblent supérieurs à ceux des autres interventions psychologiques, telles que la CBTp qui procure au mieux des bénéfices modérés (Jauhar et al., 2014, Turner et al., 2014), et le plus souvent au sein d'une population qui n'est pas résistante aux traitements (Burns et al., 2014).

Concernant la tolérance au traitement, mesurable dans les études par les motifs d'abandon ou de non-participation, les motifs signalés sont variés et dans certains cas

simplement logistiques. A noter que le taux d'abandon constaté est similaire à celui observé chez la population schizophrénique recevant une thérapie de soutien, c'est-à-dire environ 18 %, et semble comparable à celle observée dans plusieurs autres thérapies basées sur l'exposition. (Imel et al., 2013 ; van den Berg et al., 2015)

Même si le souhait de se pencher sur l'avenir de la thérapie AVATAR est proportionnel aux résultats obtenus jusqu'à présent, il paraît indispensable de s'interroger de manière plus approfondie concernant plusieurs aspects de cette thérapie.

Il serait également intéressant de s'interroger sur l'évolution des relations de pouvoir entre les voix et l'auditeur et sur le maintien de cet effet après la fin du traitement. D'où la nécessité d'une recherche qualitative longitudinale pour explorer les facteurs de changement pertinents pour l'auditeur. Ainsi se pose la question du maintien de l'effet thérapeutique et la pertinence de la mise en place de séances d'entretien, au-delà de ces 10 séances. Il reste également à déterminer le profil du patient qui pourrait bénéficier de ce traitement. Par exemple, il ne semble pas clair si la thérapie AVATAR serait à destination de ceux qui entendent cette voix depuis des années, ou bien si des interventions précoces peuvent également être bénéfiques.

Concernant les études disponibles, certaines limites des études doivent être soulignées, notamment la taille des échantillons relativement faible et la durée limitée dans le temps (en moyenne : 8,5 semaines). Aucune donnée concernant les potentiels effets indésirables n'est disponible actuellement.

Ces limites doivent néanmoins être mises en perspective face aux forces de l'étude, telle qu'une définition stricte de la résistance aux traitements, l'utilisation de la RV immersive ainsi que la brièveté de l'intervention adoptant une approche interpersonnelle novatrice.

Jusqu'ici, le principal avantage du traitement par la thérapie AVATAR indiqué par l'étude est la vitesse à laquelle les symptômes sont réduits ou supprimés. D'autres avantages comme le caractère non invasif, sans anesthésie ou sédation préalable, l'excellente tolérance, sans effets indésirables repérés, l'accessibilité avec la simplicité d'utilisation et son encombrement minime, la possibilité de l'utiliser également dans la

psychiatrie du secteur privé et libérale, ou bien l'absence de la nécessité de pratiquer des examens pré-thérapeutiques sont à souligner.

Toutefois, les recherches sur la thérapie AVATAR et la réalité virtuelle d'une manière générale dans la psychiatrie, n'en sont encore qu'à leur début.

Des études plus rigoureuses, plus affinées et ayant un nombre plus important de participants, d'une plus grande envergure s'avèrent impérativement nécessaires ainsi qu'une évaluation de l'évolution au long cours des patients ayant bénéficié de ce moyen thérapeutique. Une attention particulière devra être portée à la formation des futurs thérapeutes, car la pratique des soins utilisant la réalité virtuelle exige l'existence des compétences, autres que médicales.

Aujourd'hui, pour ce qui est la pratique de ce type de thérapie, un grand obstacle à la mise en œuvre de cette thérapeutique réside dans l'identification, la formation et la supervision du personnel clinique pour dispenser la thérapie. Jusqu'à présent, la thérapie AVATAR a été dispensée par des cliniciens expérimentés ayant une formation dans la psychothérapie.

L'un des défis les plus importants pour le thérapeute est la transition des sessions initiales, en grande partie textuelles, où la tâche est principalement d'établir un simulacre équitable de l'expérience de l'audition vocale vers une deuxième phase centrée sur le dialogue, phase dans laquelle le caractère de l'avatar devient moins menaçant et plus prévenant.

5. Conclusion

De nos jours, le traitement des patients atteints de schizophrénie et souffrant des HAV comprend principalement l'utilisation d'antipsychotiques. Comme il a été montré qu'un nombre important de ces patients ne répondent pas à la chimiothérapie (Harrow et al., 2014), l'apparition de nouvelles alternatives thérapeutiques s'est avérée indispensable, alternatives demandées tant par les patients et leurs proches, que par les cliniciens et la société. D'où la perspective d'exploiter le domaine de la science ayant connu un essor explosif dans la dernière décennie – l'informatique, et plus concrètement, les thérapies réalisées dans des environnements virtuels afin que l'interaction avec le patient soit totalement sous contrôle, et le patient autorisé à participer à la prise en charge de son trouble.

Le développement récent de l'avatar pour le traitement des hallucinations auditives représente une étape remarquable dans les progrès de la psychothérapie et est considéré comme une innovation thérapeutique révolutionnaire dans le domaine de la psychiatrie (Craig et al., 2015).

La thérapie AVATAR fait partie d'une nouvelle vague passionnante de thérapies qui adoptent une approche explicitement relationnelle et dialogique pour travailler avec des voix affligeantes vécues par des personnes souffrant de psychose. Bien que ce travail ait besoin d'être répliqué dans les essais futurs, les données initiales sur l'utilisation de cette nouvelle approche offrent de nombreuses possibilités tant en termes de prestation de thérapie que d'élaboration de notre compréhension de la phénoménologie de « l'audition vocale ». En outre, la thérapie AVATAR a le potentiel d'être appliquée à d'autres troubles et conditions de santé mentale qui, bien sûr, nécessitent des travaux et des adaptations supplémentaires.

Les études menées sur la thérapie AVATAR ont permis de montrer son efficacité dans la réduction de la fréquence des hallucinations acoustico-verbales, de la diminution de leur intensité, la réduction de la détresse psychologique générée par celles-ci et par le biais de toutes ces modifications, d'offrir une meilleure qualité de vie aux patients schizophrènes souffrant des HAV, notamment ceux ayant eu un long parcours d'essais thérapeutiques infructueux jusqu'à présent.

Cependant, ce domaine en est à ses débuts et seul un nombre limité d'équipes de recherches travaillent à l'élaboration de cette thérapie.

Ainsi, la symbiose homme - réalité virtuelle, pourra représenter une nouvelle alternative thérapeutique pour les hallucinations acoustico verbales persistantes dans la schizophrénie résistante et ultra-résistante et de ce fait contribuer à une réduction des coûts sociaux et économiques de la maladie mentale.

La thérapie AVATAR semble être un traitement prometteur des HAV, en termes d'efficacité, de tolérance et de facilité d'emploi. Aucune recommandation ne peut cependant être faite à ce jour concernât son utilisation car trop peu d'études ont été réalisées sur cette technique, toujours en encours de validation.

Bibliographie

Ait Bentaleb, Lahcen, Emmanuel Stip, and Mario Beauregard
2006 Psychopathologie et Bases Neurobiologiques Des Hallucinations Auditives Dans La Schizophrénie. *Santé Mentale Au Québec* 25(1): 241–257.

Allen, Paul, Andre Aleman, and Philip K. McGuire
2007 Inner Speech Models of Auditory Verbal Hallucinations: Evidence from Behavioural and Neuroimaging Studies. *International Review of Psychiatry* (Abingdon, England) 19(4): 407–415.

Allen, Paul, Gemma Modinos, Daniela Hubl, et al.
2012 Neuroimaging Auditory Hallucinations in Schizophrenia: From Neuroanatomy to Neurochemistry and Beyond. *Schizophrenia Bulletin* 38(4): 695–703.

Anderson, Valerie M., Meghan E. Goldstein, Robert R. Kydd, and Bruce R. Russell
2015 Extensive Gray Matter Volume Reduction in Treatment-Resistant Schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(7): pyv016.

Ando, Shuntaro, Sarah Clement, Elizabeth Alexandra Barley, and Graham Thornicroft
2011 The Simulation of Hallucinations to Reduce the Stigma of Schizophrenia: A Systematic Review. *Schizophrenia Research* 133(1–3): 8–16.

Atkinson, J. R.
2005 The Perceptual Characteristics of Voice-Hallucinations in Deaf People: Insights into the Nature of Subvocal Thought and Sensory Feedback Loops. *Schizophrenia Bulletin* 32(4): 701–708.

Aziz, Hassan A
2018 Virtual Reality Programs Applications in Healthcare. *Journal of Health & Medical Informatics* 09(01). <https://www.omicsonline.org/open-access/virtual-reality-programs-applications-in-healthcare-2157-7420-1000305-99534.html>, accessed December 16, 2019.

Bach, Patricia, and Steven C. Hayes
2002 The Use of Acceptance and Commitment Therapy to Prevent the Rehospitalization of Psychotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 70(5): 1129–1139.

- Bailenson, Jeremy, Kayur Patel, Alexia Nielsen, et al.
2008 The Effect of Interactivity on Learning Physical Actions in Virtual Reality. *Media Psychology* 11(3): 354–376.
- Banks, Jasmine, Geoffery Ericksson, Kevin Burrage, et al.
2004 Constructing the Hallucinations of Psychosis in Virtual Reality. *Journal of Network and Computer Applications* 27(1): 1–11.
- Barber, Sarah, Uwaila Olotu, Martina Corsi, and Andrea Cipriani
2017 Clozapine Combined with Different Antipsychotic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: CD006324.
- Barta, P. E., G. D. Pearlson, R. E. Powers, S. S. Richards, and L. E. Tune
1990 Auditory Hallucinations and Smaller Superior Temporal Gyrus Volume in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 147(11): 1457–1462.
- de Bartolomeis, Andrea, Emiliano Prinzivalli, Gemma Callovini, et al.
2018 Treatment Resistant Schizophrenia and Neurological Soft Signs May Converge on the Same Pathology: Evidence from Explanatory Analysis on Clinical, Psychopathological, and Cognitive Variables. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 81: 356–366.
- Baytunca, Burak, Tuğba Kalyoncu, Ismail Ozel, et al.
2017 Early Onset Schizophrenia Associated With Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical Features and Correlates. *Clinical Neuropharmacology* 40(6): 243–245.
- Beavan, Vanessa
2011 Towards a Definition of “Hearing Voices”: A Phenomenological Approach. *Psychosis* 3(1): 63–73.
- Beavan, Vanessa, John Read, and Claire Cartwright
2011 The Prevalence of Voice-Hearers in the General Population: A Literature Review. *Journal of Mental Health* 20(3): 281–292.
- Beck, Aaron T., and Neil A. Rector
2005 Cognitive Approaches to Schizophrenia: Theory and Therapy. *Annual Review of Clinical Psychology* 1(1): 577–606.
- BECK, Judith S.
2011 Cognitive-behavioral therapy. *Clinical textbook of addictive disorders*, vol. 491, p. 474-501.

Bentaleb, Lahcen Ait, Mario Beauregard, Peter Liddle, and Emmanuel Stip
2002 Cerebral Activity Associated with Auditory Verbal Hallucinations: A Functional Magnetic Resonance Imaging Case Study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 27(2): 110–115.

Bentall, R. P.

1990 The Illusion of Reality: A Review and Integration of Psychological Research on Hallucinations. *Psychological Bulletin* 107(1): 82–95.

van den Berg, David P. G., Paul A. J. M. de Bont, Berber M. van der Vleugel, et al.
2015 Prolonged Exposure vs Eye Movement Desensitization and Reprocessing vs Waiting List for Posttraumatic Stress Disorder in Patients With a Psychotic Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 72(3): 259.

Billieux, Joël, Ceschi, Grazia, et van der Linden

2015 Interventions psychologiques en psychopathologie cognitive. De Boeck Supérieur.

Botella, Cristina, Javier Fernández-Álvarez, Verónica Guillén, Azucena García-Palacios, and Rosa Baños

2017 Recent Progress in Virtual Reality Exposure Therapy for Phobias: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports* 19(7): 42.

Bouchard, Stéphane, François Bernier, Éric Boivin, et al.

2013 Empathy Toward Virtual Humans Depicting a Known or Unknown Person Expressing Pain. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 16(1): 61–71.

Bouchard, Stéphane, Stéphanie Dumoulin, Geneviève Robillard, et al.

2017 Virtual Reality Compared with *in Vivo* Exposure in the Treatment of Social Anxiety Disorder: A Three-Arm Randomised Controlled Trial. *British Journal of Psychiatry* 210(4): 276–283.

Cachia, A, A Amad, J Brunelin, et al.

2015 Deviations in Cortex Sulcation Associated with Visual Hallucinations in Schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 20(9): 1101–1107.

Cachia, Arnaud, Marie-Laure Paillère-Martinot, André Galinowski, et al.

2008 Cortical Folding Abnormalities in Schizophrenia Patients with Resistant Auditory Hallucinations. *NeuroImage* 39(3): 927–935.

Cachia, Arnaud, and Marion Plaze

2012 Imagerie structurale et hallucinations. *L'information psychiatrique* 88(10): 805.

Chadwick, Paul, and Max Birchwood

1994 The Omnipotence of Voices: A Cognitive Approach to Auditory Hallucinations. *British Journal of Psychiatry* 164(2): 190–201.

Chadwick, Paul, Stephanie Hughes, Daphne Russell, Ian Russell, and Dave Dagnan
2009 Mindfulness Groups for Distressing Voices and Paranoia: A Replication and Randomized Feasibility Trial. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 37(4): 403–412.

Cohen, Carl I., Ifeanyi Izediuno, Audra M. Yadack, Biswarup Ghosh, and Michael Garrett

2014 Characteristics of Auditory Hallucinations and Associated Factors in Older Adults with Schizophrenia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 22(5): 442–449.

Copolov, David, Tom Trauer, and Andrew Mackinnon

2004 On the Non-Significance of Internal versus External Auditory Hallucinations. *Schizophrenia Research* 69(1): 1–6.

Corstens, Dirk, Eleanor Longden, and Rufus May

2012 Talking with Voices: Exploring What Is Expressed by the Voices People Hear. *Psychosis* 4(2): 95–104.

Craig, Tom KJ, Mar Rus-Calafell, Thomas Ward, et al.

2018 AVATAR Therapy for Auditory Verbal Hallucinations in People with Psychosis: A Single-Blind, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Psychiatry* 5(1): 31–40.

Craig, Tom, Tom Ward, and Mar Rus-Calafell

2016 AVATAR Therapy for Refractory Auditory Hallucinations. *In* Brief Interventions for Psychosis: A Clinical Compendium. Basant Pradhan, Narsimha Pinninti, and Shanaya Rathod, eds. Wellcome Trust–Funded Monographs and Book Chapters. London: Springer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373172/>, accessed December 18, 2019.

Critchley, E. M. R., John C. Denmark, Frank Warren, and Kathleen A. Wilson

1981 Hallucinatory Experiences of Prelingually Profoundly Deaf Schizophrenics. *British Journal of Psychiatry* 138(1): 30–32.

Davies, Peggy, Philip Thomas, and Ivan Leudar

1999 Dialogical Engagement with Voices: A Single Case Study. *British Journal of Medical Psychology* 72(2): 179–187.

Davis, John M., and Nancy Chen

2004 Dose Response and Dose Equivalence of Antipsychotics. *Journal of Clinical*

Psychopharmacology 24(2): 192–208.

Demeulemeester, Morgane, Christine Moroni, Frédéric Kochman, Pierre Thomas, and Renaud Jardri

2014 Hallucinations et cognition : une modélisation au service de notre pratique en neuropsychologie. *Revue de neuropsychologie* 6(2): 117.

Diederer, Kelly M. J., Sebastiaan F. W. Neggers, Kirstin Daalman, et al.

2010 Deactivation of the Parahippocampal Gyrus Preceding Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 167(4): 427–435.

Diemer, Julia, Georg W. Alpers, Henrik M. Peperkorn, Youssef Shiban, and Andreas Mählberger

2015 The Impact of Perception and Presence on Emotional Reactions: A Review of Research in Virtual Reality. *Frontiers in Psychology* 6.

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2015.00026/abstract>, accessed December 15, 2019.

Dierks, T., D. E. Linden, M. Jandl, et al.

1999 Activation of Heschl's Gyrus during Auditory Hallucinations. *Neuron* 22(3): 615–621.

Dimbwadyo-Terrer, I., A. Gil-Agudo, A. Segura-Fragoso, et al.

2016 Effectiveness of the Virtual Reality System Toyra on Upper Limb Function in People with Tetraplegia: A Pilot Randomized Clinical Trial. *BioMed Research International* 2016: 6397828.

Dyck, Miriam, Maren Winbeck, Susanne Leiberg, Yuhan Chen, and Klaus Mathiak

2010 Virtual Faces as a Tool to Study Emotion Recognition Deficits in Schizophrenia. *Psychiatry Research* 179(3): 247–252.

Eichenberg, Christiane, and Carolin Wolters

2012 Virtual Realities in the Treatment of Mental Disorders: A Review of the Current State of Research. *In Virtual Reality in Psychological, Medical and Pedagogical Applications*. Christiane Eichenberg, ed. InTech.

<http://www.intechopen.com/books/virtual-reality-in-psychological-medical-and-pedagogical-applications/virtual-realities-in-the-treatment-of-mental-disorders-a-review-of-the-current-state-of-research>, accessed December 15, 2019.

Elkis, Helio, and Peter F. Buckley

2016 Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America* 39(2): 239–265.

Ellison-Wright, Ian, and Ed Bullmore

2010 Anatomy of Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Research* 117(1): 1–12.

du Feu, M., and P. J. McKenna

1999 Prelingually Profoundly Deaf Schizophrenic Patients Who Hear Voices: A Phenomenological Analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99(6): 453–459.

Fielding-Smith, Sarah F., Mark Hayward, Clara Strauss, et al.

2015 Bringing the “Self” into Focus: Conceptualising the Role of Self-Experience for Understanding and Working with Distressing Voices. *Frontiers in Psychology* 6: 1129.

Foa, Edna B., and Michael J. Kozak

1986 Emotional Processing of Fear: Exposure to Corrective Information. *Psychological Bulletin* 99(1): 20–35.

Freeman, D., S. Reeve, A. Robinson, et al.

2017 Virtual Reality in the Assessment, Understanding, and Treatment of Mental Health Disorders. *Psychological Medicine* 47(14): 2393–2400.

Freeman, Daniel, Katherine Pugh, Natasha Vorontsova, Angus Antley, and Mel Slater

2010 Testing the Continuum of Delusional Beliefs: An Experimental Study Using Virtual Reality. *Journal of Abnormal Psychology* 119(1): 83–92.

Freeman, H. L.

1997 Amisulpride Compared with Standard Neuroleptics in Acute Exacerbations of Schizophrenia: Three Efficacy Studies. *International Clinical Psychopharmacology* 12 Suppl 2: S11-17.

French, Paul, and Anthony P. Morrison, eds.

2004 *Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis*. West Sussex, London: John Wiley & Sons, Ltd.

<http://doi.wiley.com/10.1002/9780470713259>, accessed December 3, 2019.

Frith, Christopher Donald

2014 *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. 1st edition. Psychology Press. <https://www.taylorfrancis.com/books/9781315785011>, accessed November 27, 2019.

Frydecka, Dorota, Jan Aleksander Beszłej, Piotr Gościmski, Andrzej Kiejna, and Błażej Misiak

2016 Profiling Cognitive Impairment in Treatment-Resistant Schizophrenia Patients. *Psychiatry Research* 235: 133–138.

- Fusar-Poli, P., M.R. Broome, P. Matthiasson, et al.
2007 Effects of Acute Antipsychotic Treatment on Brain Activation in First Episode Psychosis: An FMRI Study. *European Neuropsychopharmacology* 17(6–7): 492–500.
- van der Gaag, Mark, Dorien H. Nieman, Judith Rietdijk, et al.
2012 Cognitive Behavioral Therapy for Subjects at Ultrahigh Risk for Developing Psychosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin* 38(6): 1180–1188.
- van der Gaag, Mark, Lucia R. Valmaggia, and Filip Smit
2014 The Effects of Individually Tailored Formulation-Based Cognitive Behavioural Therapy in Auditory Hallucinations and Delusions: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Research* 156(1): 30–37.
- Garcia-Palacios, A., C. Botella, H. Hoffman, and S. Fabregat
2007 Comparing Acceptance and Refusal Rates of Virtual Reality Exposure vs. In Vivo Exposure by Patients with Specific Phobias. *CyberPsychology & Behavior* 10(5): 722–724.
- Gaudiano, Brandon A., and James D. Herbert
2006 Acute Treatment of Inpatients with Psychotic Symptoms Using Acceptance and Commitment Therapy: Pilot Results. *Behaviour Research and Therapy* 44(3): 415–437.
- Geraets, Chris N.W., Marije van Beilen, Roos Pot-Kolder, et al.
2018 Social Environments and Interpersonal Distance Regulation in Psychosis: A Virtual Reality Study. *Schizophrenia Research* 192: 96–101.
- Gillespie, Amy L., Ruta Samanaite, Jonathan Mill, Alice Egerton, and James H. MacCabe
2017 Is Treatment-Resistant Schizophrenia Categorically Distinct from Treatment-Responsive Schizophrenia? A Systematic Review. *BMC Psychiatry* 17(1): 12.
- Goff, Donald C., Michele Hill, and Deanna Barch
2011 The Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 99(2): 245–253.
- Goldstein, Meghan Elizabeth, Valerie Margaret Anderson, Avinesh Pillai, Robert R. Kydd, and Bruce R. Russell
2015 Glutamatergic Neurometabolites in Clozapine-Responsive and -Resistant Schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(6).

Gregg, Lynsey, and Nicholas Tarrier

2007 Virtual Reality in Mental Health: A Review of the Literature. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 42(5): 343–354.

Grèzes, J., and J. Decety

2001 Functional Anatomy of Execution, Mental Simulation, Observation, and Verb Generation of Actions: A Meta-Analysis. *Human Brain Mapping* 12(1): 1–19.

Grover, Sandeep, Subho Chakrabarti, Nandita Hazari, and Ajit Avasthi

2017 Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia: A Retrospective Study. *Psychiatry Research* 249: 349–353.

Haddock, Gillian, Emily Eisner, Candice Boone, et al.

2014 An Investigation of the Implementation of NICE-Recommended CBT Interventions for People with Schizophrenia. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)* 23(4): 162–165.

Haddouk, Lise

2016 Bibliographie. *In* L'entretien clinique à distance Pp. 277–295. *Santé mentale - Cybercultures*. Cairn.info, Toulouse: ERES. <https://www.cairn.info/l-entretien-clinique-a-distance--9782749252520-p-277.htm>.

Hallam, R. S., and K. P. O'Connor

2002 A Dialogical Approach to Obsessions. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 75(3): 333–348.

Harrow, M., T. H. Jobe, and R. N. Faull

2014 Does Treatment of Schizophrenia with Antipsychotic Medications Eliminate or Reduce Psychosis? A 20-Year Multi-Follow-up Study. *Psychological Medicine* 44(14): 3007–3016.

Harvey, Philip D., and Jennifer B. Rosenthal

2016 Treatment Resistant Schizophrenia: Course of Brain Structure and Function. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 70: 111–116.

Hayward, Mark, Katherine Berry, and Amy Ashton

2011 Applying Interpersonal Theories to the Understanding of and Therapy for Auditory Hallucinations: A Review of the Literature and Directions for Further Research. *Clinical Psychology Review* 31(8): 1313–1323.

Hayward, Mark, and Ella Fuller

2010 Relating Therapy for People Who Hear Voices: Perspectives from Clients, Family Members, Referrers and Therapists. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 17(5): 363–373.

- Hayward, Mark, Anna-Marie Jones, Leanne Bogen-Johnston, Neil Thomas, and Clara Strauss
2017 Relating Therapy for Distressing Auditory Hallucinations: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Schizophrenia Research* 183: 137–142.
- Hayward, Mark, Clara Strauss, and Leanne Bogen-Johnston
2014 Relating Therapy for Voices (the R2V Study): Study Protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial. *Trials* 15(1): 325.
- Hermans, Hubert J. M.
1996 Voicing the Self: From Information Processing to Dialogical Interchange. *Psychological Bulletin* 119(1): 31–50.
- Hoffman, R. E., N. N. Boutros, S. Hu, et al.
2000 Transcranial Magnetic Stimulation and Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Lancet (London, England)* 355(9209): 1073–1075.
- Hoffman, Ralph E.
1986 Verbal Hallucinations and Language Production Processes in Schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences* 9(3): 503–517.
2008 Auditory/Verbal Hallucinations, Speech Perception Neurocircuitry, and the Social Deafferentation Hypothesis. *Clinical EEG and Neuroscience* 39(2): 87–90.
- Hoffman, Ralph E, Nashaat N Boutros, Robert M Berman, et al.
1999 Transcranial Magnetic Stimulation of Left Temporoparietal Cortex in Three Patients Reporting Hallucinated “Voices.” *Biological Psychiatry* 46(1): 130–132.
- Hoffman, Ralph E., Keith A. Hawkins, Ralitza Gueorguieva, et al.
2003 Transcranial Magnetic Stimulation of Left Temporoparietal Cortex and Medication-Resistant Auditory Hallucinations. *Archives of General Psychiatry* 60(1): 49–56.
- Horváth, Szatmár, and Károly Mirnics
2015 Schizophrenia as a Disorder of Molecular Pathways. *Biological Psychiatry* 77(1): 22–28.
- Howes, Oliver D., Rob McCutcheon, Ofer Agid, et al.
2017 Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American Journal of Psychiatry* 174(3): 216–229.
- Hubl, Daniela, Vèrène Dougoud-Chauvin, Markus Zeller, et al.
2010 Structural Analysis of Heschl’s Gyrus in Schizophrenia Patients with Auditory Hallucinations. *Neuropsychobiology* 61(1): 1–9.

Hubl, Daniela, Thomas Koenig, Werner K. Strik, Lester Melie Garcia, and Thomas Dierks

2007 Competition for Neuronal Resources: How Hallucinations Make Themselves Heard. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 190: 57–62.

Imel, Zac E., Kevin Laska, Matthew Jakupcak, and Tracy L. Simpson

2013 Meta-Analysis of Dropout in Treatments for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 81(3): 394–404.

Ittil, Turan M., Ali Keskiner, and Max Fink

1966 Therapeutic Studies in “Therapy Resistant” Schizophrenic Patients. *Comprehensive Psychiatry* 7(6): 488–493.

Jardri, Renaud, Kenneth Hugdahl, Matthew Hughes, et al.

2016 Are Hallucinations Due to an Imbalance Between Excitatory and Inhibitory Influences on the Brain? *Schizophrenia Bulletin* 42(5): 1124–1134.

Jardri, Renaud, Delphine Pins, Gilles Lafargue, et al.

2011 Increased Overlap between the Brain Areas Involved in Self-Other Distinction in Schizophrenia. Stefania Maccari, ed. *PLoS ONE* 6(3): e17500.

Jardri, Renaud, Alexandre Pouchet, Delphine Pins, and Pierre Thomas

2011 Cortical Activations during Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry* 168(1): 73–81.

Jauhar, S., P. J. McKenna, J. Radua, et al.

2014 Cognitive–Behavioural Therapy for the Symptoms of Schizophrenia: Systematic Review and Meta-Analysis with Examination of Potential Bias. *British Journal of Psychiatry* 204(1): 20–29.

Jeannerod, Marc

2009 The Sense of Agency and Its Disturbances in Schizophrenia: A Reappraisal. *Experimental Brain Research* 192(3): 527–532.

Jiménez-Cornejo, Magdalena, Gonzalo Munizaga, and David Aceituno

2016 Does adding a second antipsychotic to clozapine improve clinical response in resistant schizophrenia? *Medwave* 16(Suppl5): e6614.

Johns, Louise C., Kristiina Kompus, Melissa Connell, et al.

2014 Auditory Verbal Hallucinations in Persons with and without a Need for Care. *Schizophrenia Bulletin* 40 Suppl 4: S255-264.

Johnsen, Erik, Igne Sinkeviciute, Else-Marie Løberg, et al.

2013 Hallucinations in Acutely Admitted Patients with Psychosis, and Effectiveness of Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, and Ziprasidone: A Pragmatic, Randomized Study. *BMC Psychiatry* 13: 241.

Johnson, Marcia K., and Carol L. Raye

1981 Reality Monitoring. *Psychological Review* 88(1): 67–85.

Jones, C., D. Hacker, I. Cormac, A. Meaden, and C. B. Irving

2012 Cognitive Behavior Therapy Versus Other Psychosocial Treatments for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 38(5): 908–910.

Jones, Simon R., and Charles Fernyhough

2007 Thought as Action: Inner Speech, Self-Monitoring, and Auditory Verbal Hallucinations. *Consciousness and Cognition* 16(2): 391–399.

Jouriles, Ernest N., Lorelei Simpson Rowe, Renee McDonald, Cora G. Platt, and Gabriella S. Gomez

2011 Assessing Women's Responses to Sexual Threat: Validity of a Virtual Role-Play Procedure. *Behavior Therapy* 42(3): 475–484.

Kane, J. M., S. R. Marder, N. R. Schooler, et al.

2001 Clozapine and Haloperidol in Moderately Refractory Schizophrenia: A 6-Month Randomized and Double-Blind Comparison. *Archives of General Psychiatry* 58(10): 965–972.

Kane, John M.

2012 Addressing Nonresponse in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 73(2): e07.

Kane, John M., Ofer Agid, Marjorie L. Baldwin, et al.

2019 Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 80(2).

Kartalçı, Şükrü, Lale Gönenir Erbay, Esra Porgalı Zayman, et al.

2016 IL-4, TGF- β , NF- κ B and MPO levels in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia. *Türk Psikiyatri Dergisi = Turkish Journal of Psychiatry* 27(3): 170–175.

Kasper, Siegfried, Mark N. Lerman, Robert D. McQuade, et al.

2003 Efficacy and Safety of Aripiprazole vs. Haloperidol for Long-Term Maintenance Treatment Following Acute Relapse of Schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 6(4): 325–337.

Kennedy, James L., C. Anthony Altar, Danielle L. Taylor, Irina Degtiar, and John C.

Hornberger

2014 The Social and Economic Burden of Treatment-Resistant Schizophrenia: A Systematic Literature Review. *International Clinical Psychopharmacology* 29(2): 63–76.

Kennedy, Laura, and Andreas Xyrichis

2017 Cognitive Behavioral Therapy Compared with Non-Specialized Therapy for Alleviating the Effect of Auditory Hallucinations in People with Reoccurring Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Community Mental Health Journal* 53(2): 127–133.

Kimura, Hiroshi, Nobuhisa Kanahara, Masayuki Takase, et al.

2016 A Randomized, Sham-Controlled Study of High Frequency RTMS for Auditory Hallucination in Schizophrenia. *Psychiatry Research* 241: 190–194.

Kinon, Bruce J.

2018 The Group of Treatment Resistant Schizophrenias. Heterogeneity in Treatment Resistant Schizophrenia (TRS). *Frontiers in Psychiatry* 9: 757.

Ku, Jeonghun, Hee Jeong Jang, Kwang Uk Kim, et al.

2006 Pilot Study for Assessing the Behaviors of Patients with Schizophrenia towards a Virtual Avatar. *CyberPsychology & Behavior* 9(5): 531–539.

Kubera, Katharina M., Anja Barth, Dusan Hirjak, Philipp A. Thomann, and Robert C. Wolf

2015 Noninvasive Brain Stimulation for the Treatment of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: Methods, Effects and Challenges. *Frontiers in Systems Neuroscience* 9: 131.

Kühn, Simone, and Jürgen Gallinat

2012 Quantitative Meta-Analysis on State and Trait Aspects of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 38(4): 779–786.

Kumar, Santosh, Subhash Soren, and Suprakash Chaudhury

2009 Hallucinations: Etiology and Clinical Implications. *Industrial Psychiatry Journal* 18(2): 119–126.

La bibliothèque du psychiatre

2018 L'information psychiatrique 94(1). Cairn.info: 73–75.

Laforest, Mylène, Stéphane Bouchard, Jessie Bossé, and Olivier Mesly

2016 Effectiveness of In Virtuo Exposure and Response Prevention Treatment Using Cognitive–Behavioral Therapy for Obsessive–Compulsive Disorder: A Study Based on a Single-Case Study Protocol. *Frontiers in Psychiatry* 7.

<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsy.2016.00099/abstract>, accessed December 15, 2019.

Lally, John, Fiona Gaughran, Philip Timms, and Sarah R. Curran
2016 Treatment-Resistant Schizophrenia: Current Insights on the Pharmacogenomics of Antipsychotics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 9: 117–129.

Larson, Eric B., Maia Feigon, Pablo Gagliardo, and Assaf Y. Dvorkin
2014 Virtual Reality and Cognitive Rehabilitation: A Review of Current Outcome Research. *NeuroRehabilitation* 34(4): 759–772.

Leff, Julian, Geoffrey Williams, Mark A. Huckvale, Maurice Arbuthnot, and Alex P. Leff
2013 Computer-Assisted Therapy for Medication-Resistant Auditory Hallucinations: Proof-of-Concept Study. *British Journal of Psychiatry* 202(6): 428–433.

Leff, Julian, Geoffrey Williams, Mark Huckvale, Maurice Arbuthnot, and Alex P. Leff
2014 Avatar Therapy for Persecutory Auditory Hallucinations: What Is It and How Does It Work? *Psychosis* 6(2): 166–176.

Lennox, B. R., S. B. Park, I. Medley, P. G. Morris, and P. B. Jones
2000 The Functional Anatomy of Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Psychiatry Research* 100(1): 13–20.

Leucht, Stefan, Andrea Cipriani, Loukia Spineli, et al.
2013 Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Multiple-Treatments Meta-Analysis. *Lancet (London, England)* 382(9896): 951–962.

Leucht, Stefan, Katja Komossa, Christine Rummel-Kluge, et al.
2009 A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 166(2): 152–163.

Levaux, Marie-Noëlle, Frank Larøi, Isabelle Offerlin-Meyer, Jean-Marie Danion, and Martial Van der Linden
2011 The Effectiveness of the Attention Training Technique in Reducing Intrusive Thoughts in Schizophrenia: A Case Study. *Clinical Case Studies* 10(6): 466–484.

Leyva, F., and C. J. Plummer
2015 National Institute for Health and Care Excellence 2014 Guidance on Cardiac Implantable Electronic Devices: Health Economics Reloaded. *Europace* 17(3): 339–342.

- Li, Haibin, Yiran Wang, Jiangling Jiang, Wei Li, and Chunbo Li
2016 Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) for Auditory Hallucinations: A Systematic Review. *Shanghai Archives of Psychiatry* 28(6): 301–308.
- Li, Kevin J., Ronald J. Gurrera, and Lynn E. Delisi
2018 Potentially Fatal Outcomes Associated with Clozapine. *Schizophrenia Research* 199: 386–389.
- Lim, Anastasia, Hans W. Hoek, Mathijs L. Deen, Jan Dirk Blom, and GROUP Investigators
2016 Prevalence and Classification of Hallucinations in Multiple Sensory Modalities in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Research* 176(2–3): 493–499.
- Ling, Yun, Harold T. Nefs, Nexhmedin Morina, Ingrid Heynderickx, and Willem-Paul Brinkman
2014 A Meta-Analysis on the Relationship between Self-Reported Presence and Anxiety in Virtual Reality Exposure Therapy for Anxiety Disorders. Mel Slater, ed. *PLoS ONE* 9(5): e96144.
- Longden, Eleanor, Dirk Corstens, Sandra Escher, and Marius Romme
2012 Voice Hearing in a Biographical Context: A Model for Formulating the Relationship between Voices and Life History. *Psychosis* 4(3): 224–234.
- Lui, Su, Tao Li, Wei Deng, et al.
2010 Short-Term Effects of Antipsychotic Treatment on Cerebral Function in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Revealed by “Resting State” Functional Magnetic Resonance Imaging. *Archives of General Psychiatry* 67(8): 783–792.
- Mace, Shubhra, and David Taylor
2015 Reducing the Rates of Prescribing High-Dose Antipsychotics and Polypharmacy on Psychiatric Inpatient and Intensive Care Units: Results of a 6-Year Quality Improvement Programme. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 5(1): 4–12.
- Man, David W. K., Jenny C. C. Chung, and Grace Y. Y. Lee
2012 Evaluation of a Virtual Reality-Based Memory Training Programme for Hong Kong Chinese Older Adults with Questionable Dementia: A Pilot Study: MCI Training Using Virtual Reality. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 27(5): 513–520.
- Mangin, Jean-François, Eric Jouvent, and Arnaud Cachia
2010 In-Vivo Measurement of Cortical Morphology: Means and Meanings: *Current Opinion in Neurology*: 1.

- Marcos-Pablos, Samuel, Emilio González-Pablos, Carlos Martín-Lorenzo, et al.
2016 Virtual Avatar for Emotion Recognition in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Frontiers in Human Neuroscience* 10.
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2016.00421/abstract>, accessed December 16, 2019.
- Markus, H, and E Wurf
1987 The Dynamic Self-Concept: A Social Psychological Perspective. *Annual Review of Psychology* 38(1): 299–337.
- Mawson, Amy, Keren Cohen, and Katherine Berry
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.
- Mayhew, Sophie L., and Paul Gilbert
2008 Compassionate Mind Training with People Who Hear Malevolent Voices: A Case Series Report. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 15(2): 113–138.
- McCarthy-Jones, Simon, and Phillip J. Resnick
2014 Listening to Voices: The Use of Phenomenology to Differentiate Malingered from Genuine Auditory Verbal Hallucinations. *International Journal of Law and Psychiatry* 37(2): 183–189.
- McCarthy-Jones, Simon, Neil Thomas, Clara Strauss, et al.
2014 Better Than Mermaids and Stray Dogs? Subtyping Auditory Verbal Hallucinations and Its Implications for Research and Practice. *Schizophrenia Bulletin* 40(Suppl_4): S275–S284.
- McGuire, P. K., G. M. Shah, and R. M. Murray
1993 Increased Blood Flow in Broca's Area during Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Lancet (London, England)* 342(8873): 703–706.
- McKenna, P., and D. Kingdon
2014 Has Cognitive Behavioural Therapy for Psychosis Been Oversold? *BMJ* 348(mar25 2): g2295–g2295.
- Michaliszyn, David, André Marchand, Stéphane Bouchard, Marc-Olivier Martel, and Joannie Poirier-Bisson
2010 A Randomized, Controlled Clinical Trial of *In Virtuo* and *In Vivo* Exposure for Spider Phobia. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 13(6): 689–695.
- Mintz, S., and M. Alpert
1972 Imagery Vividness, Reality Testing, and Schizophrenic Hallucinations. *Journal*

of Abnormal Psychology 79(3): 310–316.

Miyamoto, Seiya, L. Fredrik Jarskog, and W. Wolfgang Fleischhacker
2014 New Therapeutic Approaches for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Look to the Future. *Journal of Psychiatric Research* 58: 1–6.

Miyamoto, Seiya, Lars Fredrik Jarskog, and W. Wolfgang Fleischhacker
2015 Schizophrenia: When Clozapine Fails. *Current Opinion in Psychiatry* 28(3): 243–248.

Miyaoka, Tsuyoshi, Rei Wake, Sadayuki Hashioka, et al.
2017 Remission of Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia Following Bone Marrow Transplantation: A Case Report. *Frontiers in Psychiatry* 8: 174.

Modinos, Gemma, Sergi G. Costafreda, Marie-José van Tol, et al.
2013 Neuroanatomy of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia: A Quantitative Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 49(4): 1046–1055.

Mojtabai, R., R. A. Nicholson, and B. N. Carpenter
1998 Role of Psychosocial Treatments in Management of Schizophrenia: A Meta-Analytic Review of Controlled Outcome Studies. *Schizophrenia Bulletin* 24(4): 569–587.

Molins, C., A. Roldán, I. Corripio, et al.
2016 Response to Antipsychotic Drugs in Treatment-Resistant Schizophrenia: Conclusions Based on Systematic Review. *Schizophrenia Research* 178(1–3): 64–67.

Mondino, Marine, Renaud Jardri, Marie-Françoise Suaud-Chagny, et al.
2016 Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 42(2): 318–326.

Morina, Nexhmedin, Hiske Ijntema, Katharina Meyerbröker, and Paul M.G. Emmelkamp
2015 Can Virtual Reality Exposure Therapy Gains Be Generalized to Real-Life? A Meta-Analysis of Studies Applying Behavioral Assessments. *Behaviour Research and Therapy* 74: 18–24.

Morrison, A. P., and S. Barratt
2010 What Are the Components of CBT for Psychosis? A Delphi Study. *Schizophrenia Bulletin* 36(1): 136–142.

- Morrison, A.P., A.T. Beck, D. Glentworth, et al.
2002 Imagery and Psychotic Symptoms: A Preliminary Investigation. *Behaviour Research and Therapy* 40(9): 1053–1062.
- Mouchlianitis, Elias, Michael A. P. Bloomfield, Vincent Law, et al.
2016 Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive. *Schizophrenia Bulletin* 42(3): 744–752.
- Mouchlianitis, Elias, Robert McCutcheon, and Oliver D. Howes
2016 Brain-Imaging Studies of Treatment-Resistant Schizophrenia: A Systematic Review. *The Lancet. Psychiatry* 3(5): 451–463.
- Naeem, Farooq, Bassam Khoury, Tariq Munshi, et al.
2016 Brief Cognitive Behavioral Therapy for Psychosis (CBTp) for Schizophrenia: Literature Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cognitive Therapy* 9(1): 73–86.
- Nakajima, Shinichiro, Hiroyoshi Takeuchi, Eric Plitman, et al.
2015 Neuroimaging Findings in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Systematic Review: Lack of Neuroimaging Correlates of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 164(1–3): 164–175.
- Nakata, Yusuke, Nobuhisa Kanahara, and Masaomi Iyo
2017 Dopamine Supersensitivity Psychosis in Schizophrenia: Concepts and Implications in Clinical Practice. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 31(12): 1511–1518.
- Nayani, Tony H., and Anthony S. David
1996 The Auditory Hallucination: A Phenomenological Survey. *Psychological Medicine* 26(1): 177–189.
- O’Keeffe, J, R Conway, and B McGuire
2017 A Systematic Review Examining Factors Predicting Favourable Outcome in Cognitive Behavioural Interventions for Psychosis. *Schizophrenia Research* 183: 22–30.
- Onitsuka, Toshiaki, Martha E. Shenton, Dean F. Salisbury, et al.
2004 Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: An MRI Study. *The American Journal of Psychiatry* 161(9): 1603–1611.
- Oprış, David, Sebastian Pinteă, Azucena García-Palacios, et al.
2012 Virtual Reality Exposure Therapy in Anxiety Disorders: A Quantitative Meta-

Analysis: Virtual Reality Exposure Therapy. *Depression and Anxiety* 29(2): 85–93.

Padmanabhan, Jaya L., Neeraj Tandon, Chiara S. Haller, et al.

2015 Correlations between Brain Structure and Symptom Dimensions of Psychosis in Schizophrenia, Schizoaffective, and Psychotic Bipolar I Disorders. *Schizophrenia Bulletin* 41(1): 154–162.

Pan, Xueni, Marco Gillies, Chris Barker, David M. Clark, and Mel Slater

2012 Socially Anxious and Confident Men Interact with a Forward Virtual Woman: An Experimental Study. Susana Martinez-Conde, ed. *PLoS ONE* 7(4): e32931.

Park, Kyung-Min, Jeonghun Ku, Soo-Hee Choi, et al.

2011 A Virtual Reality Application in Role-Plays of Social Skills Training for Schizophrenia: A Randomized, Controlled Trial. *Psychiatry Research* 189(2): 166–172.

Parsons, Thomas D., and Albert A. Rizzo

2008 Affective Outcomes of Virtual Reality Exposure Therapy for Anxiety and Specific Phobias: A Meta-Analysis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 39(3): 250–261.

Petrides, Georgios, Chitra Malur, Raphael J. Braga, et al.

2015 Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study. *The American Journal of Psychiatry* 172(1): 52–58.

Peyroux, Elodie, and Nicolas Franck

2016 Improving Social Cognition in People with Schizophrenia with RC2S: Two Single-Case Studies. *Frontiers in Psychiatry* 7: 66.

Pfammatter, M.

2006 Efficacy of Psychological Therapy in Schizophrenia: Conclusions From Meta-Analyses. *Schizophrenia Bulletin* 32(Supplement 1): S64–S80.

Pickard, Benjamin S.

2015 Schizophrenia Biomarkers: Translating the Descriptive into the Diagnostic. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 29(2): 138–143.

Price, Matthew, and Page Anderson

2007 The Role of Presence in Virtual Reality Exposure Therapy. *Journal of Anxiety Disorders* 21(5): 742–751.

Prytys, M., P. A. Garety, S. Jolley, J. Onwumere, and T. Craig

2011 Implementing the NICE Guideline for Schizophrenia Recommendations for

Psychological Therapies: A Qualitative Analysis of the Attitudes of CMHT Staff. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 18(1): 48–59.

Rector, N. A., and A. T. Beck

2001 Cognitive Behavioral Therapy for Schizophrenia: An Empirical Review. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 189(5): 278–287.

Rector, Neil A., and Aaron T. Beck

2002 A Clinical Review of Cognitive Therapy for Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports* 4(4): 284–292.

Remington, Gary, Donald Addington, William Honer, et al.

2017 Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 62(9): 604–616.

Renaud, Patrice, Dominique Trottier, Joanne-Lucine Rouleau, et al.

2014 Using Immersive Virtual Reality and Anatomically Correct Computer-Generated Characters in the Forensic Assessment of Deviant Sexual Preferences. *Virtual Reality* 18(1): 37–47.

Rizzo, Albert “Skip,” and Gerard Jounghyun Kim

2005 A SWOT Analysis of the Field of Virtual Reality Rehabilitation and Therapy. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments* 14(2): 119–146.

Roberts, Rosalinda C.

2017 Postmortem Studies on Mitochondria in Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 187: 17–25.

Romme, Marius, Sandra Escher, Jacqui Dillon, Dirk Corstens, and Mervyn Morris

2009 *Living with Voices: 50 Stories of Recovery*. Living with Voices: 50 Stories of Recovery. Ross-on-Wye, England: PCCS Books.

Rosenheck, R., J. Cramer, W. Xu, et al.

1997 A Comparison of Clozapine and Haloperidol in Hospitalized Patients with Refractory Schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 337(12): 809–815.

Rossell, Susan L., Paul S. Francis, Cherrie Galletly, et al.

2016 N-Acetylcysteine (NAC) in Schizophrenia Resistant to Clozapine: A Double Blind Randomised Placebo Controlled Trial Targeting Negative Symptoms. *BMC Psychiatry* 16(1): 320.

Rossen, Brent, Kyle Johnsen, Adeline Deladisma, Scott Lind, and Benjamin Lok
2008 Virtual Humans Elicit Skin-Tone Bias Consistent with Real-World Skin-Tone Biases. *In* Intelligent Virtual Agents. Helmut Prendinger, James Lester, and Mitsuru Ishizuka, eds. Pp. 237–244. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-85483-8_24, accessed December 16, 2019.

Rus-Calafell, M., P. Garety, E. Sason, T. J. K. Craig, and L. R. Valmaggia
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.

Rus-Calafell, Mar, José Gutiérrez-Maldonado, and Joan Ribas-Sabaté
2014 A Virtual Reality-Integrated Program for Improving Social Skills in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 45(1): 81–89.

Samara, Myrto T., Markus Dold, Myrsini Gianatsi, et al.
2016 Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry* 73(3): 199–210.

Sanchez-Vives, Maria V., and Mel Slater
2005 From Presence to Consciousness through Virtual Reality. *Nature Reviews Neuroscience* 6(4): 332–339.

Sarin, Freddy, Lennart Wallin, and Birgitta Widerlöv
2011 Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: A Meta-Analytical Review of Randomized Controlled Trials. *Nordic Journal of Psychiatry* 65(3): 162–174.

Sarpal, Deepak K., Miklos Argyelan, Delbert G. Robinson, et al.
2016 Baseline Striatal Functional Connectivity as a Predictor of Response to Antipsychotic Drug Treatment. *American Journal of Psychiatry* 173(1): 69–77.

Sarpal, Deepak K., Delbert G. Robinson, Todd Lencz, et al.
2015 Antipsychotic Treatment and Functional Connectivity of the Striatum in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 72(1): 5–13.

Seal, Marc L., Andre Aleman, and Philip K. McGuire
2004 Compelling Imagery, Unanticipated Speech and Deceptive Memory: Neurocognitive Models of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 9(1–2): 43–72.

Shergill, S. S., M. J. Brammer, S. C. Williams, R. M. Murray, and P. K. McGuire
2000 Mapping Auditory Hallucinations in Schizophrenia Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Archives of General Psychiatry* 57(11): 1033–1038.

Shergill, S. S., R. M. Murray, and P. K. McGuire
1998 Auditory Hallucinations: A Review of Psychological Treatments. *Schizophrenia Research* 32(3): 137–150.

Silbersweig, D. A., E. Stern, C. Frith, et al.
1995 A Functional Neuroanatomy of Hallucinations in Schizophrenia. *Nature* 378(6553): 176–179.

Slotema, Christina W., Jan D. Blom, Remko van Lutterveld, Hans W. Hoek, and Iris E. C. Sommer
2014 Review of the Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Verbal Hallucinations. *Biological Psychiatry* 76(2): 101–110.

Slotema, C.W., A. Aleman, Z.J. Daskalakis, and I.E. Sommer
2012 Meta-Analysis of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Auditory Verbal Hallucinations: Update and Effects after One Month. *Schizophrenia Research* 142(1–3): 40–45.

Small, J. G., S. R. Hirsch, L. A. Arvanitis, B. G. Miller, and C. G. Link
1997 Quetiapine in Patients with Schizophrenia. A High- and Low-Dose Double-Blind Comparison with Placebo. Seroquel Study Group. *Archives of General Psychiatry* 54(6): 549–557.

Snitz, Beth E., Angus W. Macdonald, and Cameron S. Carter
2006 Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-Analytic Review of Putative Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 32(1): 179–194.

Stephan, Klaas E., Karl J. Friston, and Chris D. Frith
2009 Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-Monitoring. *Schizophrenia Bulletin* 35(3): 509–527.

Stephane, Massoud, Paul Thuras, Henry Nasrallah, and Apostolos P. Georgopoulos
2003 The Internal Structure of the Phenomenology of Auditory Verbal Hallucinations. *Schizophrenia Research* 61(2–3): 185–193.

Suzuki, Takefumi, Gary Remington, Benoit H. Mulsant, et al.
2011 Treatment Resistant Schizophrenia and Response to Antipsychotics: A Review. *Schizophrenia Research* 133(1–3): 54–62.
2012 Defining Treatment-Resistant Schizophrenia and Response to Antipsychotics:

A Review and Recommendation. *Psychiatry Research* 197(1–2): 1–6.

Taylor, D. M., and L. Smith

2009 Augmentation of Clozapine with a Second Antipsychotic - a Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119(6): 419–425.

Taylor, D. M., L. Smith, S. H. Gee, and J. Nielsen

2012 Augmentation of Clozapine with a Second Antipsychotic - a Meta-Analysis: Augmentation of Clozapine with a Second Antipsychotic. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125(1): 15–24.

Taylor, David M.

2017 Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: Still the Gold Standard? *CNS Drugs* 31(3): 177–180.

Taylor, Laramie D.

2011 Avatars and Emotional Engagement in Asynchronous Online Communication. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 14(4): 207–212.

Temmingh, H., D. J. Stein, S. Seedat, and D. R. Williams

2011 The Prevalence and Correlates of Hallucinations in a General Population Sample: Findings from the South African Stress and Health Study. *African Journal of Psychiatry* 14(3): 211–217.

The Australian Schizophrenia Research Bank, Jane R. Garrison, Charles Fernyhough, et al.

2015 Paracingulate Sulcus Morphology Is Associated with Hallucinations in the Human Brain. *Nature Communications* 6(1): 8956.

Thomas, Neil, Susan Rossell, John Farhall, Frances Shawyer, and David Castle

2011 Cognitive Behavioural Therapy for Auditory Hallucinations: Effectiveness and Predictors of Outcome in a Specialist Clinic. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 39(2): 129–138.

Tiihonen, Jari, Kristian Wahlbeck, and Vesa Kiviniemi

2009 The Efficacy of Lamotrigine in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Research* 109(1–3): 10–14.

Trottier, Dominique, Patrice Renaud, Joanne-Lucine Rouleau, et al.

2015 Erratum to: Using Immersive Virtual Reality and Anatomically Correct Computer-Generated Characters in the Forensic Assessment of Deviant Sexual Preferences. *Virtual Reality* 19(3–4): 303–303.

- Tsang, Mayie M. Y., and David W. K. Man
2013 A Virtual Reality-Based Vocational Training System (VRVTS) for People with Schizophrenia in Vocational Rehabilitation. *Schizophrenia Research* 144(1–3): 51–62.
- Turkington, Douglas, David Kingdon, and Peter J. Weiden
2006 Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 163(3): 365–373.
- Turner, Hannah, Madeleine Tatham, Marie Lant, Victoria A. Mountford, and Glenn Waller
2014 Clinicians' Concerns about Delivering Cognitive-Behavioural Therapy for Eating Disorders. *Behaviour Research and Therapy* 57: 38–42.
- Valmaggia, Lucia R., Theo K. Bouman, and Laura Schuurman
2007 Attention Training With Auditory Hallucinations: A Case Study. *Cognitive and Behavioral Practice* 14(2): 127–133.
- Veling, Wim, Roos Pot-Kolder, Jacqueline Counotte, Jim van Os, and Mark van der Gaag
2016 Environmental Social Stress, Paranoia and Psychosis Liability: A Virtual Reality Study. *Schizophrenia Bulletin* 42(6): 1363–1371.
- Vlatkovic, Suzana, Marina Sagud, Dubravka Svob Strac, et al.
2018 Increased Prevalence of *Toxoplasma Gondii* Seropositivity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 193: 480–481.
- Wang, Yijun, Jun Xia, Bartosz Helfer, Chunbo Li, and Stefan Leucht
2016 Valproate for Schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11: CD004028.
- Waters, F., P. Allen, A. Aleman, et al.
2012 Auditory Hallucinations in Schizophrenia and Nonschizophrenia Populations: A Review and Integrated Model of Cognitive Mechanisms. *Schizophrenia Bulletin* 38(4): 683–693.
- Waters, Flavie A. V., Johanna C. Badcock, Patricia T. Michie, and Murray T. Maybery
2006 Auditory Hallucinations in Schizophrenia: Intrusive Thoughts and Forgotten Memories. *Cognitive Neuropsychiatry* 11(1): 65–83.
- Weech, Séamas, Sophie Kenny, and Michael Barnett-Cowan
2019 Presence and Cybersickness in Virtual Reality Are Negatively Related: A Review. *Frontiers in Psychology* 10: 158.

Wells, Adrian

2005 Detached Mindfulness In Cognitive Therapy: A Metacognitive Analysis And Ten Techniques. *Journal of Rational-Emotive & Cognitive-Behavior Therapy* 23(4): 337–355.

White, Thomas P., Rebekah Wigton, Dan W. Joyce, et al.

2016 Dysfunctional Striatal Systems in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 41(5): 1274–1285.

Wimberley, Theresa, Henrik Støvring, Holger J. Sørensen, et al.

2016 Predictors of Treatment Resistance in Patients with Schizophrenia: A Population-Based Cohort Study. *The Lancet. Psychiatry* 3(4): 358–366.

Witmer, Bob G., and Michael J. Singer

1998 Measuring Presence in Virtual Environments: A Presence Questionnaire. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments* 7(3): 225–240.

Woods, A., N. Jones, M. Bernini, et al.

2014 Interdisciplinary Approaches to the Phenomenology of Auditory Verbal Hallucinations. *Schizophrenia Bulletin* 40(Suppl 4): S246–S254.

Woods, Angela

2013 The Voice-Hearer. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)* 22(3): 263–270.

Wykes, T., C. Steel, B. Everitt, and N. Tarrier

2007 Cognitive Behavior Therapy for Schizophrenia: Effect Sizes, Clinical Models, and Methodological Rigor. *Schizophrenia Bulletin* 34(3): 523–537.

Yellowlees, P. M., and J. N. Cook

2006 Education About Hallucinations Using an Internet Virtual Reality System: A Qualitative Survey. *Academic Psychiatry* 30(6): 534–539.

Zheng, Wei, Yu-Tao Xiang, Xin-Hu Yang, Ying-Qiang Xiang, and Jose de Leon

2017 Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Psychiatry* 78(5): e498–e505.

Zimmermann, G., J. Favrod, V.H. Trieu, and V. Pomini

2005 The Effect of Cognitive Behavioral Treatment on the Positive Symptoms of Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Research* 77(1): 1–9.

Zmigrod, Leor, Jane R. Garrison, Joseph Carr, and Jon S. Simons
2016 The Neural Mechanisms of Hallucinations: A Quantitative Meta-Analysis of
Neuroimaging Studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 69: 113–123.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LEFEBVRE (née BOSTINA) Ana-Raluca

TITRE DE LA THESE : Thérapies innovantes et approches relationnelles dans la prise en charge des hallucinations auditives persistantes de la schizophrénie résistante et ultra-résistante : revue de la littérature

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS : La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique qui pose des défis thérapeutiques considérables puisqu'un patient sur trois demeure résistant aux traitements et souffre de symptômes persistants et invalidants comme les hallucinations auditives. Récemment, la thérapie AVATAR utilisant la réalité virtuelle a montré un large effet thérapeutique sur la sévérité des hallucinations auditives verbales en permettant aux patients d'engager un dialogue avec une représentation informatisée de leur(s) voix, prenant à contre-pied les pratiques psychothérapeutiques plus largement répandues consistant au contraire à inciter les patients à ne pas porter attention à leurs voix. Le but de ce travail est de présenter les principes de cette thérapie innovante à travers une revue de la littérature.

MOTS CLES : hallucinations acoustico-verbales, schizophrénie, résistance, thérapie médicamenteuse, thérapie innovante, réalité virtuelle, thérapie AVATAR.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Innovative therapies and relational approaches in the management of persistent auditory hallucinations of resistant and ultra-resistant schizophrenia

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS : Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder that poses considerable therapeutic challenges since one in three patients remains resistant to treatment and suffers from persistent and disabling symptoms such as auditory hallucinations. Recently, AVATAR therapy using virtual reality has shown a broad therapeutic effect on the severity of verbal auditory hallucinations by allowing patients to engage in a dialogue with a computerized representation of their voice (s), counteracting psychotherapeutic practices more widespread, on the contrary, encouraging patients not to pay attention to their voices. The aim of this work is to present the principles of this innovative therapy through a review of the literature.

KEY WORDS : acoustico-verbal hallucinations, schizophrenia, resistance, drug therapy, innovative therapeutics, virtual reality, AVATAR therapy.