

**ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE & SANTÉ
UNIVERSITÉ LILLE 2 - DROIT ET SANTÉ**

THÈSE D'UNIVERSITÉ

**Développement de stratégies d'intervention innovantes face
au symptôme hallucinatoire précoce : apport de la cognition
et des nouvelles technologies**

THÈSE SOUTENUE LE 15 DÉCEMBRE 2014 POUR L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
Discipline : PSYCHOLOGIE

MORGANE DEMEULEMEESTER

JURY

Frank Larøi	Rapporteur
Arnaud Cachia	Rapporteur
Sylvie Chokron	Examinatrice
Christine Moroni	Examinatrice
Pierre Thomas	Examineur
Renaud Jardri	Directeur

TABLE DES MATIÈRES

Curriculum Vitae	5
Remerciements	8
Résumé	11

PARTIE I – L’hallucination précoce, un symptôme d’une richesse extraordinaire

1.1. Etat de l’art du concept d’hallucination	14
1.1.1. Définitions	14
1.1.2. Historique	15
1.1.3. Théories sur la nature et l’émergence du symptôme	17
1.1.3.1. Théorie perceptive	17
1.1.3.2. Théorie motrice.....	17
1.1.3.3. Théorie sensori-motrice.....	18
1.1.4. Données physiopathologiques	19
1.2. Problématiques face à l’hallucination précoce	21
1.2.1. Difficultés d’appréhension	21
1.2.2. Difficultés de prise en charge	23
1.3. Etude 1 - Spécificités cliniques de l’hallucination précoce	25

PARTIE II – Approche cognitive du symptôme hallucination précoce

2.1.Rationnel	39
2.2.Problématiques et stratégies d’intervention face à l’hallucination précoce	40
2.3.Etude 2 – Modèles cognitifs de la susceptibilité à halluciner en population adulte et pédiatrique	42
2.4.Etude 3 – Etude de l’impact de l’âge sur les capacités de mémoire de source	55
2.5.Etude 4 – Application des données normatives à la pathologie	69
2.5.1. Rationnel.....	69
2.5.2. Méthode	70
2.5.2.1. Participants	70
2.5.2.2. Procédure	71
2.5.2.3. Les variables étudiées : calcul des indices bruts et composites.....	73
2.5.3. Analyses statistiques.....	74
2.5.4. Résultats préliminaires	75
2.5.5. Discussion préliminaire	77

PARTIE III – Approche psychométrique de l'hallucinatoire précoce

3.1.Rationnel	81
3.1.1. Evaluation psychométrique classique de l'hallucination précoce	82
3.1.2. Evaluation numérique en population pédiatrique	87
3.2.Problématiques face à l'hallucination précoce	88
3.2.1. Ecueils de la psychométrie classique.....	88
3.2.2. Biais d'évaluation	90
3.3.Stratégies d'intervention face à l'hallucination précoce	92
3.4.La Multisensory HAllucinations Scale for Children (MHASC[®])	93
3.4.1. Méthodologie de développement de la MHASC [®]	93
3.4.1.1. Choix de la méthode d'investigation	93
3.4.1.2. Choix des théories définitoires	94
3.4.1.3. Architecture de la MHASC [®]	94
3.4.1.4. Etude 5 – Multisensory HAllucinations Scale for Children	97
3.5.Evaluation de la sévérité du symptôme hallucinatoire précoce	105
3.5.1. Objectifs.....	105
3.5.2. Méthodologie de développement.....	105
3.5.3. Développement du module d'évaluation de la sévérité du symptôme	111
3.5.4. Méthode de validation	111
3.5.4.1. Participants	111
3.5.4.2. Procédure	112
3.5.4.3. Critères d'évaluation et analyses statistiques	114
3.6.Étude 6 - Module évaluant la théorie de l'esprit, ToM[®]	116
3.6.1. Rationnel	116
3.6.2. Objectifs.....	119
3.6.3. Méthodologie de développement.....	119
3.6.4. Méthode de validation	123
3.6.4.1. Participants	123
3.6.4.2. Procédure	124
3.6.4.3. Matériel utilisé.....	124
3.6.4.4. Déroulement des passations.....	125
3.6.4.5. Analyses statistiques.....	125
3.6.4.6. Résultats préliminaires	126
3.6.4.7. Discussion préliminaire	127

PARTIE IV – Stratégies d’intervention thérapeutiques face au symptôme hallucinatoire

4.1.Rationnel.....	131
4.1.1. Interventions classiques.....	131
4.1.1.1. Les psychothérapies.....	131
4.1.1.1.1. Education thérapeutique au patient.....	131
4.1.1.1.2. Remédiation cognitive.....	133
4.1.1.1.3. Thérapies émotionnelles, cognitives et comportementales (TECC)	135
4.1.1.1.4. Un programme intégré : le HIT	139
4.1.1.1.5. La pharmacologie	139
4.2.Problématique des thérapeutiques classiques face à l’hallucination précoce	141
4.3.Stratégie d’intervention face à l’hallucination précoce.....	142
4.3.1. Stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS)	142
4.3.2. Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	143
4.4. Etude 7 – rTMS chez l’adulte présentant des hallucinations acoustico-verbales pharmaco-résistantes.....	149
4.5.Etude 8 – rTMS et cognition.....	152
4.5.1. Rationnel.....	152
4.5.2. Méthode	153
4.5.3. Analyses statistiques.....	155
4.5.4. Résultats préliminaires	155
4.5.4.1. Comparaison des scores psychopathologiques avant et après rTMS	155
4.5.4.2. Comparaison des TR et TA avant et après rTMS.....	155
4.5.5. Discussion préliminaire	156
4.6.La rTMS en population pédiatrique.....	157
4.6.1. Rationnel.....	157
4.6.2. Etude 9 – rTMS chez l’adolescent.....	158

PARTIE V – Conclusions et perspectives

5.1 Synthèse des travaux et perspectives	163
5.2. Conclusions.....	165
Références bibliographiques.....	169
Annexes.....	176

CURRICULUM VITAE

Morgane Demeulemeester

Née le 18/11/1987

Tél : 06-78-35-15-52

 modemeulemeester@gmail.com

Adresse professionnelle

Clinique Lautréamont

1 rue de Londres

59120 Loos

Site internet : https://www.researchgate.net/profile/Morgane_Demeulemeester2

SITUATION ACTUELLE

Doctorante en Psychologie Clinique, 3^{ème} année, sous la direction du Pr. R. Jardri.

Psychologue – Neuropsychologue, Clinique Lautréamont, Groupe Clinea-Orpea

CURSUS UNIVERSITAIRE

- 2011 - 2014** Thèse de Psychologie clinique
« *Développement de stratégies d'intervention innovantes face au symptôme hallucinatoire : apport de la cognition et des nouvelles technologies* »
Université Lille 2 Droit et Santé
- 2010 - 2011** Master 2 Professionnel et Recherche
« *Neuropsychologie Clinique, évaluation péri-chirurgicale et réhabilitation cognitive* »
Université Lille 3 - Charles de Gaulle

CURSUS SCIENTIFIQUE

- 2011** « *Évaluation neuropsychologique de patients hallucinés traités par stimulation magnétique transcrânienne répétitive* »
Mémoire de Master 2 supervisé par le Pr. Renaud Jardri et Christine Moroni (Neuropsychologue, PhD, MCU)
- 2010** « *Exploration des bases neurales des hallucinations psychosensorielles dans la schizophrénie* »
Mémoire de Master 1 supervisé par le Docteur Renaud Jardri

PUBLICATIONS

Morgane Demeulemeester, Jérôme Brunelin, Emmanuel Poulet, Frédéric Kochman, Renaud Jardri, Christine Moroni. Impact de l'âge sur la mémoire de source. (*Soumis dans la Revue de Psychologie Française*)

Morgane Demeulemeester, Larøi Franck, Jardri Renaud. Mécanismes psychopathologiques et cérébraux impliqués dans les hallucinations. Chapitre n°1. "*Psychothérapie des hallucinations*", R. Jardri, J. Favrod, F. Larøi. Editions Elsevier-Masson, Collection "Techniques & Psychothérapies" (*à paraître*)

Morgane Demeulemeester, Frédéric Kochman, Benjamin Fligans, Ahmed J. Tabet, Pierre Thomas, Renaud Jardri. Assessing early-onset hallucinations in the touch-screen generation. *British Journal of Psychiatry* (*à paraître*).

Morgane Demeulemeester, Christine Moroni, Frédéric Kochman, Pierre Thomas, Renaud Jardri. Hallucinations et cognition : une modélisation au service de notre pratique en neuropsychologie. *Revue de Neuropsychologie* 2014;(2):117-128

Jardri Renaud, Agna A. Bartels-Velthuis, Martin Debbané, Jack A. Jenner, Ian Kelleher, Yves Dauvilliers, Plazzi Giuseppe, **Demeulemeester Morgane**, Christopher N. David, Judith Rapoport, Dries Dobbelaere, Sandra Escher, Charles Fernyhough. From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents. *Schizophrenia Bulletin*, 2014;40(4):S221-232.

Jardri Renaud, Fernyhough Charles, Bartels Velthuis Agna, Dauvilliers Yves, David Christopher, Debbané Martin, **Demeulemeester Morgane**, Escher Sandra, Jenner Jack, Kelleher Ian, Plazzi Giuseppe, Rapoport Judith. Hallucinations in children and adolescents. *Report for the International Consortium on Hallucinations Research*

Morgane Demeulemeester, Ali Amad, Maxime Bubrovsky, Delphine Pins, Pierre Thomas, Renaud Jardri. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biological Psychiatry* Vol 2012;71(6):e15-e16.

Renaud Jardri, Maxime Bubrovsky, **Morgane Demeulemeester**, Emmanuel Poulet, Dominique Januel, David Cohen, Cécile Lorek, Jean-Louis Goeb, Laure Hagnere, Pierre Delion. Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat early-onset auditory hallucinations. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2012;51(9):947-949.

COMMUNICATIONS EN CONGRÈS INTERNATIONAUX

Jardri R., **Demeulemeester M.**, Pins D., Bubrovsky M., Pouchet A., Thomas P. (2011). Multimodal Brain-mapping of complex hallucinations to guide rTMS treatment : preliminary results. *10th world Congress of Biological Psychiatry, 29 mai 2011, Prague, Rép. Tchèque.*

COMMUNICATIONS EN CONGRÈS NATIONAUX

Demeulemeester M., Bubrovsky M, Poulet E, Januel D, Jardri R & al. (2012). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Early-Onset Auditory Hallucinations. *7ème Journée Scientifique Annuelle de la Section STEP de l'AFPBN, 9 novembre 2012, France.*

COMMUNICATIONS AFFICHÉES

Intérêt du calcul des scores seuils à une tâche de mémoire source pour une utilisation en neuropsychologie clinique. **Demeulemeester M.** Jardri R., Brunelin J., Poulet E., Kochman F. & Moroni C. *29^{ème} congrès de la société de psychogériatrie de langue française, 11, 12 et 13 septembre 2013.*

Effective connectivity of the hippocampal complex in hallucinations. **Demeulemeester M.**, Jardri R. et al. *13^{ème} Journée André Verbert 18 septembre 2013.*

Influence de l'âge et du vieillissement pathologique sur les performances de mémoire de source. Moroni C., **Demeulemeester M.** Brunelin J., Poulet J., Jardri R. *13^{ème} colloque international sur le vieillissement cognitif – JEV 15-16 septembre 2014.*

Les substrats neuronaux associés aux hallucinations Lefebvre, S., **Demeulemeester M.**, Baille g., Szafrarczyk S., Defebvre L., Delmaire C., Plomhause L., Dujardin K. Thomas P., Pins S., Jardri R. *3^{ème} forum GDR Psychiatrie, 3-4 octobre 2014.*

REMERCIEMENTS

Merci tout d'abord aux membres du jury qui ont accepté d'examiner ce travail,

Aux Docteurs Arnaud Cachia et Franck Larøi,

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail de thèse. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de siéger à ce jury ainsi qu'à mes comités de suivi de thèse. Vos remarques ont toujours été très pertinentes et constructives. C'est un plaisir pour moi de vous présenter l'avancée de mes travaux.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Pr. Renaud Jardri,

Vous m'avez fait l'honneur de superviser ce travail. Votre rigueur scientifique et votre motivation sans faille ont été pour moi des exemples et un leitmotiv tout au long de ce travail de doctorat. Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous m'avez appris, pour m'avoir poussée toujours plus loin quand le moral vacillait, pour vos conseils, vos encouragements, votre disponibilité réelle ou virtuelle. Merci d'avoir cru en moi, au tout début pour mes travaux de master, puis pour mes travaux de thèse, j'y suis finalement arrivée !!

C'est un plaisir pour moi de présenter ce travail effectué à vos côtés et sous votre direction. Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Christine Moroni

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de siéger à ce jury. Je te suis reconnaissante pour ton aide, ta disponibilité, ton écoute et tes encouragements constants. Merci d'avoir cru en moi, parfois plus que moi !

Au Docteur Sylvie Chokron,

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. C'est un plaisir pour moi de vous présenter mes travaux et de recevoir vos remarques, critiques et questions.

Au Professeur Pierre Thomas,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Je vous remercie d'avoir cru en moi avant même que ce travail de doctorat ne commence et de m'avoir soutenue afin que cette collaboration avec la clinique Lautréamont ait lieu.

Je tiens également à remercier l'Association Nationale Recherche Technologies (ANRT), la direction du groupe CLINEA-ORPEA ainsi que le Laboratoire Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, sans qui et sans quoi rien de tout cela n'aurait été possible.

Je tiens notamment à remercier le Dr Frédéric Kochman, Mr de Saint-Jacob ainsi que Mme Casse sans qui ce projet n'aurait pas vu le jour.

Merci aux collègues, à mes amis et à ma famille qui m'ont tant soutenu et aidé dans ce travail,

A mes collègues : Dr Dewi Guardia, Dr Quentin Lenglet, Pascaline, Cerise, Lucie, Corentine, Aurore, Pauline, Corine, Coralie, Caroline, Camille, Armelle, Loïc, Steeve, Heidi, Medhi, Jean-Denis, Sophie, Anaïs, Anne, Bernadette, Francine, Sylvie Molenda, Sébastien Szaffarczyk, Julien Delannoy, Maxime Bubrowszky, Emma Cousu, Séverine, Fabienne et Catherine, Elise et l'équipe d'HPDD de l'hôpital Fontan ainsi qu'à tous les autres.

Un merci particulier à Simone Dominguez, Delphine Pins et Stéphanie Lefèbvre pour nos échanges, votre écoute, vos conseils, votre soutien et vos encouragements dans les moments difficiles.

A mes amis : Emilie et Aurélien, Sandrine et Karl, Elodie et Vincent, Margaux, Amandine, Justine et Jérémy, Anne, Aurore, Nora, Armelle et Carlos, Rachel, Ingrid et David, Virginie et Matthieu, Sibeyka, Hélène, Laure, Paul, Gaëlle, Giovanna, Arnaud, ainsi qu'à tous les autres.

A mes parents, ma grand-mère, ma famille, toujours présents et compréhensifs.

A Julien, pour ton soutien constant, ton calme olympien dans la tempête, ton amour indéfectible, ton humour, tes encouragements sans cesse renouvelés et surtout pour ta patience.

Je tiens également à remercier les patients, adolescents et adultes, tous les enfants rencontrés ainsi que leurs parents.

*Pour A.D
Dont l'étoile brille chaque soir. . .*

Résumé

Inscrit dans l'histoire de tous les peuples et dans la vie d'un certain nombre de personnages célèbres, le symptôme hallucinatoire a fait l'objet d'un regain d'intérêt scientifique ces 30 dernières années.

Même s'il est admis qu'il ne concerne pas exclusivement la schizophrénie, qu'il peut apparaître au cours du développement normal, et être de résolution spontanée, encore peu d'études s'intéressent spécifiquement à son occurrence et à ses spécificités en population pédiatrique, tant du point de vue de l'évaluation que de la thérapeutique.

Ces travaux de doctorat ont une visée principalement clinique, et dans cet esprit, après un état des lieux exhaustif des connaissances sur le symptôme hallucinatoire précoce (études 1 et 2), trois stratégies d'intervention reflétant trois approches concrètes face à ce symptôme sont développées.

La première aborde le symptôme hallucinatoire dans sa composante cognitive. L'hallucination est en effet associée à la présence d'erreurs d'attribution, mesurables par exemple en utilisant le paradigme de la mémoire de source. Des données acquises auprès d'une population saine nous ont permis d'étudier l'impact de l'âge sur les capacités de mémoire de source. Les résultats mettent en évidence un impact plus marqué pour le processus de Reality Monitoring, processus nous permettant de distinguer ce qui vient de nous ou d'autrui (étude 3). Cette étude nous a également permis d'élaborer des données normatives que nous avons ensuite, dans une autre étude, appliquées à des sujets adultes souffrant de schizophrénie avec hallucinations acoustico-verbales (étude 4, en cours de réalisation). Les résultats de ces études renforcent la nécessité du développement d'une tâche de mémoire de source spécifiquement adaptée aux hallucinations précoces.

La seconde stratégie concerne l'approche psychométrique de l'hallucination précoce. En l'absence d'outil dédié, nous avons développé un outil numérique, global et modulaire, adapté à la population pédiatrique, ie. la MHASC[®] (étude 5). Sont détaillés la procédure de développement de la famille d'applications MHASC[®] et la procédure de validation des modules de sévérité et ToM[®]. Les résultats préliminaires de ce dernier module sont présentés et discutés (étude 6, en cours de réalisation).

À ces stratégies d'évaluation du symptôme hallucinatoire précoce, s'ajoute une stratégie concernant la thérapeutique en situation de résistance aux traitements conventionnels. La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) s'est révélée être une technique de choix, dont l'efficacité a été mise en évidence tant chez l'adulte que chez l'adolescent (études 7 et 9). Enfin, l'effet de la SMTr sur les performances en mémoire de source a été évalué (étude 8, en cours de réalisation) et des résultats préliminaires sont présentés et discutés.

Au delà des trois stratégies développées, l'approche transversale et l'innovation dans le champ du numérique nous semblent constituer les deux points forts de ce travail de doctorat, permettant d'aborder l'hallucination précoce sous un nouveau jour et de manière non stigmatisante, tout en fournissant une prise en charge de qualité.

**Partie I - L'hallucination précoce, un
symptôme d'une richesse extraordinaire**

1.1. Etat de l'art du concept d'hallucination

1.1.1. Définitions

Du latin '*hallucinatio*' (méprise, égarement), le terme '*hallucination*' est introduit pour la première fois en 1572 dans la littérature anglaise par Ludwig Lavater, théologiste suisse. Il ne fera son entrée officielle dans le jargon médical français que trois siècles plus tard sous la définition que lui donnera Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1772-1840) ; « *un homme est en état d'hallucination si il a la conviction intime d'une sensation actuellement perçue alors que nul objet extérieur propre à exciter cette sensation n'est à portée de ses sens* » (Esquirol, 1838).

Henri Ey (1900 – 1977) contribua également de manière significative à la compréhension des hallucinations en proposant une synthèse des données existantes sur le sujet dans son célèbre « *Traité des hallucinations* » paru en 1973. Il tenta également de définir le phénomène telle que « *la croyance intime de percevoir un objet absent* ». C'est finalement en modifiant la traditionnelle définition de Benjamin Ball, inspirée d'Esquirol, « *perception sans objet* » (1881), qu'il donnera au symptôme sa définition la plus connue de nos jours, « *une perception sans objet à percevoir* ».

De manière plus conventionnelle, l'hallucination peut se définir aujourd'hui en psychiatrie comme une « *perception ou une sensation survenant alors qu'aucune stimulation externe ou interne n'affecte les terminaisons nerveuses sensorielles* » (A.P.A., 2000).

1.1.2. Historique

Au cours de l'Antiquité (-3500 Av. J-C – 476), entendre des voix était un phénomène relativement commun, interprété comme des messages divins, essentiellement positifs et bienveillants. Socrate (469-399 Av. J-C), considéré comme l'un des premiers hallucinés, ne manqua d'ailleurs pas de s'en inspirer lors de ses réflexions philosophiques.

A partir du Moyen-Âge (476 – 1492), entendre des voix revêtit progressivement un caractère mystique et magique en occident. Assimilées à la sorcellerie, les hallucinations furent proclamées 'hérétiques' par l'Église catholique, et toute personne hallucinée, considérée comme possédée, était alors traquée et brûlée vive, notamment pendant toute la période de l'Inquisition.

La Renaissance et le siècle des Lumières (16^{ème} – 18^{ème} siècles), périodes marquées par l'explosion des savoirs dans de nombreux domaines, notamment médical, symbolisèrent le regain d'intérêt pour l'étude du cerveau. Le dualisme de René Descartes (1596 – 1650) a permis d'envisager l'esprit et ses dysfonctionnements comme un objet d'étude médical à part entière. Ce fut également l'époque des premiers établissements d'"aliénés", ayant pour vocation d'accueillir les personnes souffrant de maladies mentales afin de leur procurer des soins spécifiques.

L'abbesse Thérèse d'Avila (1515-1582) fut l'une des premières à considérer les patients souffrant de maladies mentales en tant que personnes à part entière et à leur prodiguer des soins. Elle fut d'ailleurs à l'époque reconnue comme la première doctoresse catholique. Partageant cette conception plus humaniste du symptôme, et sous l'inspiration de Jean-Baptiste Pussin (1745-1811), Philippe Pinel (1745 - 1826) se pencha également quelques siècles plus tard sur le sort des "aliénés". Il les libéra de leurs conditions de détention exécrables et préconisa un traitement moral, précurseur de nos psychothérapies actuelles.

Malgré les idées pionnières d'Hippocrate (460-377 Av. J-C) et de Galien (131-201), proposant à l'époque une origine organique et non religieuse au phénomène hallucinatoire, ce n'est qu'au 19^{ème} siècle que l'hallucination acquiert définitivement le statut de symptôme.

*

La psychiatrie de l'enfant date du 20^{ème} siècle. Elle s'est développée suite au constat de l'augmentation du nombre de comportements violents chez les enfants dans les années 1930. Une des volontés des autorités était de comprendre comment l'enfant avait pu en arriver à tels actes et donc d'étudier son fonctionnement normal et pathologique dans une perspective de prévention. C'est dans ce contexte que la première étude sur les hallucinations précoces fut menée par Bender & Lipowitz. Les auteurs confirmèrent non seulement la présence d'hallucinations en population pédiatrique, mais également leur possible occurrence au cours du développement normal, en dehors de tout contexte psychiatrique (Bender & Lipowitz 1940).

Malgré cette première étude, la possibilité qu'un enfant hallucine fit encore l'objet de controverses, notamment de la part d'Henry Ey. Celui-ci postulait qu'un système de réalité encore immature, ne pouvait se désorganiser, et que par ailleurs il était impossible de différencier les productions imaginaires normales des hallucinations (Henry Ey, 1973). Par la suite et pendant longtemps il a été considéré que les enfants les plus jeunes ne pouvaient pas avoir d'hallucinations, et que celles présentées par les enfants plus âgés étaient les mêmes que celles des adultes. Pour Kempf (1987) par exemple, les hallucinations de l'enfant diffèreraient de celles de l'adulte en cela qu'elles seraient plus simples et qu'elles manqueraient d'organisation et de systématisation.

A ce jour, l'hallucination précoce est régulièrement rencontrée en pratique quotidienne et présente un certain nombre de spécificités cliniques.

1.1.3. Théories sur la nature et l'émergence du symptôme

A partir du 19^{ème} siècle, un certain nombre de théories voient le jour sur la nature et l'émergence du symptôme, tant d'un point de vue perceptif, moteur que cognitif, concernant principalement la modalité auditive, notamment chez l'adulte.

1.1.3.1. Théorie perceptive

A partir du discours et des actes de ses patients, et sur la base de sa propre expérience, Jules Gabriel François Baillarger (1809 – 1890), fut l'un des premiers à proposer une classification des hallucinations. Il distingua les *hallucinations psycho-sensorielles*, résultant d'une double action de l'imagination et des organes des sens, des *hallucinations psychiques* où prédominerait un contenu intellectuel (insultes, menaces, écho de la pensée), mobilisant l'exercice involontaire de l'imagination et de la mémoire (Baillarger, 1846). Ces dernières auraient presque toujours trait au domaine du langage, prenant la forme de '*voix secrètes, intérieures*' totalement étrangères aux organes des sens et donnant aux personnes concernées l'impression qu'elles '*entendent*' leurs pensées. En prônant cette distinction, Baillarger défendait déjà clairement une origine perceptive au symptôme hallucinatoire.

1.1.3.2. Théorie motrice

Augusto Tamburini (1848-1919), scientifique italien, développa la théorie motrice des hallucinations, en émettant l'hypothèse qu'elles résultaient de l'irritation de certains centres sensoriels corticaux, ces derniers pouvant avoir également une fonction motrice. Il proposa alors, en 1890, le terme d'aires '*sensorimotrices*', où dans le cas des hallucinations auditives, une suractivation des zones langagières pourrait donner l'impression au sujet qu'un discours interne est produit.

Jules Sèglas (1856-1939) approfondit cette théorie motrice en distinguant en 1892, trois types d'hallucinations : les hallucinations verbales sans articulation (kinesthésiques), celles accompagnées par le début d'une articulation mais sans production (complètes), et celles accompagnées d'une production verbale (impulsion). Sèglas considérait quant à lui, les hallucinations comme le résultat d'un trouble du discours et non des organes sensoriels auditifs.

1.1.3.3. Théorie sensori-motrice

La découverte des régions impliquées dans la production et la compréhension du langage, respectivement l'aire de Broca (Pierre Paul Broca, 1861), et l'aire de Wernicke (Carl Wernicke, 1874), renforça en partie l'hypothèse perceptive émise par Jules Baillarger concernant les hallucinations auditives. Par opposition à l'aphasie, provoquée par une lésion de l'une des aires de langage, l'hypothèse d'une suractivation anormale de celles-ci est avancée pour rendre compte des hallucinations auditives. Sont alors distinguées les *hallucinations psychosensorielles*, qui ne mobiliseraient que les aires sensorielles auditives, des *hallucinations psychomotrices*, qui résulteraient d'un dysfonctionnement spécifique de l'aire de Broca à l'origine de la production anormale d'un langage interne. Cette distinction, complétant celle de Jules Baillarger, introduit dès lors une implication motrice dans la genèse du symptôme hallucinatoire.

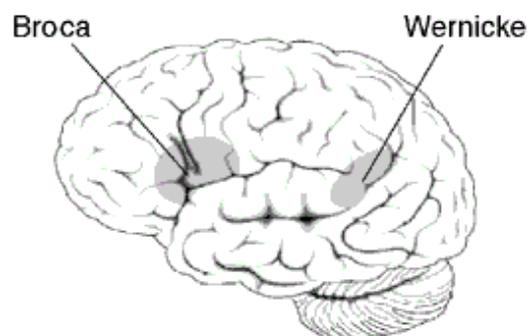


Figure 1 : illustration des aires langagières

1.1.4. Données physiopathologiques

Les avancées techniques dans le domaine de l'imagerie cérébrale au cours des 20^{ème} et 21^{ème} siècles ont permis d'affiner notre compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les hallucinations. Les données concernent uniquement l'adulte, trop peu d'études chez l'enfant ayant été réalisées. Il semble néanmoins, mis à part les particularités développementales, que les aires mobilisées soient similaires en population pédiatrique et adulte (Jardri *et al* 2007 ; 2009 ; 2011).

Les *études 'état'* permettent de comparer les périodes avec et sans hallucination chez un même sujet. Ces études sont définies ainsi car elles ont pour objectif de caractériser l'état hallucinatoire, par définition phasique, i.e. transitoire. Ces études ont pu mettre en évidence la mobilisation préférentielle d'un réseau frontal bilatéral incluant l'aire de Broca et les aires temporo-pariétales de perception en lien avec l'occurrence d'hallucinations acoustico-verbales (HAV) (Allen *et al* 2008 ; Jardri *et al* 2011). L'implication du complexe para-hippocampique a également été soulevée, notamment du fait de sa désactivation quelques secondes avant l'émergence d'HAV (Diederer *et al* 2010) contrastant avec son activation pendant leur occurrence (Jardri *et al* 2011). Ces données semblent non seulement faire l'unanimité à l'heure actuelle, mais tendent également à se répliquer chez les 'voices-hearers' (entendeurs de voix ne présentant pas les critères diagnostiques d'un trouble psychiatrique constitué) (Diederer *et al* 2011). Dans cette même perspective, il semble que les autres modalités sensorielles mobilisent également les aires sensorielles respectives à la modalité concernée par le symptôme (Jardri *et al* 2013).

Ces arguments étayent donc la théorie sensori-motrice mentionnée dans la partie 1.1.3.3., mais confortent également l'hypothèse d'une implication cognitive dans l'hallucination, avec notamment des dysfonctionnements des processus de rappel

mnésiques sous-tendus par le complexe hippocampique (hippocampe et para-hippocampe). Les théories cognitives, ayant vu le jour en masse à la fin du XIX^e siècle, sont développées par la suite.

Les *études 'trait'* comparent quant à elles des sujets souffrant d'hallucinations à des sujets contrôles sains. Elles sont dénommées ainsi puisqu'elles ont pour objectif de mettre en évidence la susceptibilité à halluciner. Ces études utilisent une technique d'imagerie médicale, le tenseur de diffusion (DTI), permettant d'étudier la connectivité structurale en quantifiant l'anisotropie. Il est ainsi possible de suivre *in vivo* le mouvement de diffusion moléculaire de l'eau dans le cerveau au sein de la matière blanche. Les patients souffrant d'hallucinations dans le cadre de la schizophrénie présenteraient une plus grande connectivité structurale notamment entre les aires sensorielles et motrices langagières, ainsi qu'au niveau du faisceau arqué (Allen *et al* 2012 ; Hubl *et al* 2004). Il semblerait par ailleurs que cette anisotropie fractionnelle soit positivement corrélée à la sévérité des hallucinations auditives (Shergill *et al* 2007).

Enfin, Barta *et al* (1990) et plus récemment Modinos *et al* (2013) ont mis en évidence chez des patients souffrant de schizophrénie et présentant des hallucinations auditives, une réduction du volume de matière grise au niveau du gyrus temporal supérieur incluant parfois le cortex auditif primaire et le gyrus temporal médian. Cette réduction serait par ailleurs corrélée à la sévérité du symptôme hallucinatoire.

1.2.Problématiques face à l'hallucination précoce

1.2.1. Difficultés d'appréhension

L'étude et l'évaluation du symptôme hallucinatoire se heurtent à un certain nombre de difficultés en population pédiatrique, inhérentes au symptôme.

Premièrement, de part sa subjectivité, l'hallucination n'est pas directement observable par qui que ce soit hormis la personne concernée, et n'est par ailleurs que très rarement rapportée spontanément. L'expérience de phénomènes brefs et non effrayants n'est pas non plus jugée suffisamment envahissante pour en informer le clinicien.

Deuxièmement, le contexte culturel peut influencer les conceptions que l'enfant a vis-à-vis de cette expérience intime. Au sein de certaines cultures africaines, les hallucinations visuelles et tactiles sont d'une part plus fréquentes, et sont d'autre part plus souvent attribuées à des causes surnaturelles en lien avec des croyances religieuses (Bauer *et al* 2011).

Troisièmement, il n'est pas rare que les hallucinations se recourent avec d'autres erreurs de perception, telles que les illusions, les hallucinoses, les compagnons imaginaires ou les états relatifs au sommeil, définies dans l'**encart 1**.

Quatrièmement, lorsque l'enfant verbalise son symptôme, il peut être difficile pour le clinicien de se fier à son discours puisqu'il dépend entièrement: i) du niveau de maturité (problématique dans le cas de retards mentaux); ii) de l'insight (prise de conscience) et du degré d'adhésion au symptôme (fluctuant dans la psychose); et iii) des ressources cognitives, en termes mnésiques et langagiers, qui peuvent être perturbées ou en cours d'acquisition.

Enfin, le symptôme hallucinatoire en population pédiatrique concerne plus fréquemment les différentes modalités sensorielles, voire même leur fusion, et si le clinicien n'investit que la modalité auditive, il peut facilement passer à côté de faux percepts visuels ou tactiles par exemple. Ces hallucinations complexes concernent tant la population clinique (schizophrénie à début précoce, David et al 2011) que la population générale (Yoshikumi et al 2004).

Encart 1 – Diagnostics différentiels des hallucinations

Illusion : perception erronée d'un objet physique réel, critiquée par le sujet. Peut concerner une ou plusieurs dimensions de l'objet : par exemple le changement couleur (dyschromatopsie) ou la modification de la taille (micro / macropsie).

Hallucinose : perception sans objet à percevoir, principalement auditive et visuelle, d'emblée reconnue comme pathologique par l'individu qui en fait l'expérience ; souvent rencontrée dans un contexte lésionnel du tronc cérébral (hallucinose pédonculaire) ou de sevrage alcoolique.

Compagnon imaginaire : perception apparaissant à la guise de l'enfant, principalement dans un contexte de jeu, n'étant pas source d'angoisse ni d'anxiété.

Etats relatifs au sommeil : rêves, parasomnies (hallucinations hypnopompiques et hypnagogiques) et somnambulisme.

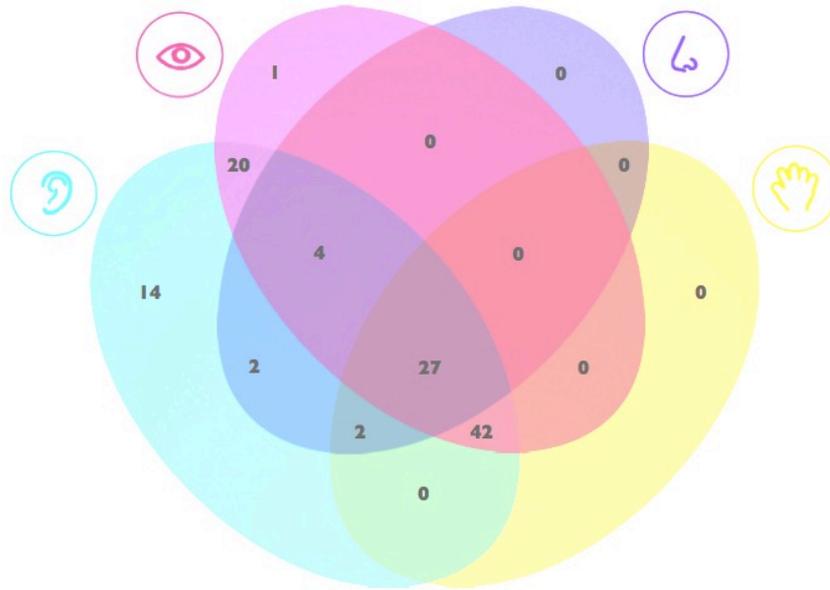


Figure 2 : répartition des modalités sensorielles du symptôme hallucinatoire au sein de la cohorte du National Institute of Mental Health (NIMH) incluant 111 enfants souffrant de SDP (issue de David & Rapoport, Jardri et al 2012).

1.2.2. Difficultés de prise en charge

La prise en charge du symptôme hallucinatoire précoce se heurte également à un certain nombre de difficultés, en raison du peu d'études s'intéressant spécifiquement à l'hallucination précoce, de surcroît en dehors du champ de la psychiatrie. Peu d'éléments sont à la disposition des professionnels, et ces derniers n'ont que peu l'occasion de communiquer avec d'autres confrères du symptôme hallucinatoire dans leurs spécialités respectives.

Or, il est maintenant admis que les hallucinations précoces ne concernent pas exclusivement la schizophrénie, ni même uniquement les étiologies psychiatriques, et qu'elles peuvent apparaître au décours du développement normal (Jardri *et al* 2013 ; Kelleher *et al* 2012). Contrairement aux troubles psychotiques, les symptômes et

expériences psychotiques, tels que les hallucinations, sont par ailleurs bien plus fréquents (Cf. **Figure 3**) (Van Os *et al* 2009).

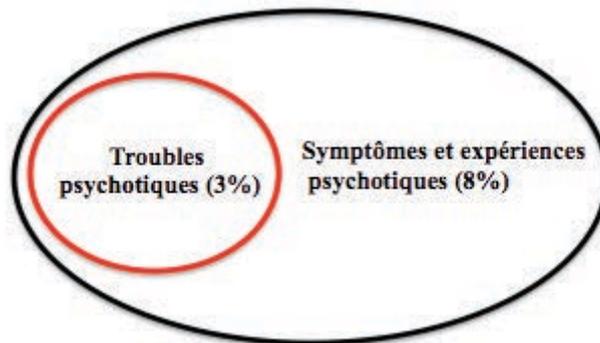


Figure 3 : illustration des fréquences respectives des troubles, symptômes et expériences psychotiques (adaptée de Van Os *et al* 2009).

Deux protocoles standardisés d'accueil et de prise en charge de l'hallucination précoce, notamment dans un contexte d'urgence ont été proposés (Jardri *et al* 2010 ; Jardri *et al* 2013 ; Etude 1). Cependant, aucune recommandation officielle n'a été publiée par les organismes de santé.

*

Dans cette première étude, nous avons eu pour objectif d'effectuer une *synthèse exhaustive des données actuellement disponibles dans la littérature sur le symptôme hallucinatoire précoce chez l'enfant et l'adolescent* ; d'une part afin de pallier ce manque dans la littérature, et d'autre part afin de fournir des éléments concrets tant aux cliniciens qu'aux chercheurs intéressés par et confrontés à ce symptôme.

Cette synthèse, parue en 2014 dans la revue internationale *Schizophrenia Bulletin*, regroupe des données épidémiologiques et phénoménologiques, mais concerne également la physiopathologie et la thérapeutique du symptôme hallucinatoire précoce (Cf. étude 1, section 1.3).

**1.3. Etude 1 – Synthèse des spécificités cliniques de l'hallucination
précoce**

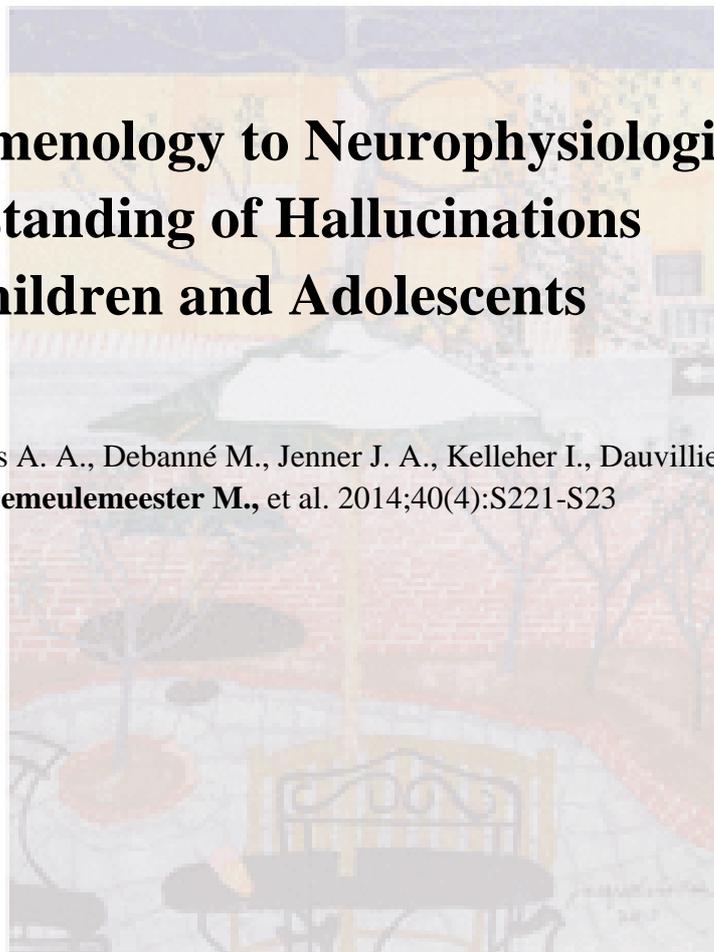
Schizophrenia Bulletin

Volume 40 Number 4 July 2014

www.schizophreniabulletin.oxfordjournals.org

From Phenomenology to Neurophysiological Understanding of Hallucinations in Children and Adolescents

Jardri R., Bartels-Velthuis A. A., Debanné M., Jenner J. A., Kelleher I., Dauvilliers Y.,
Plazzi G., **Demeulemeester M.**, et al. 2014;40(4):S221-S23



Partie II – Approche cognitive du symptôme hallucinatoire précoce

2.1. Rationnel

Il est maintenant reconnu que les troubles cognitifs jouent un rôle primordial dans la prise en charge, quelle que soit l'étiologie, du fait de leur présence bien souvent avant l'apparition des premiers signes de la maladie, de leur retentissement dans la vie quotidienne et de leur chronicité. Par ailleurs, au vu de leur fréquence et de leur intensité, les troubles cognitifs se révèlent être une des cibles privilégiées des psychothérapies, notamment celles par remédiation cognitive.

Dans le cadre spécifique des hallucinations, un certain nombre de théories cognitives ont vu le jour depuis le début du 20^{ème} siècle, mettant en évidence des processus cognitifs dysfonctionnels associés au symptôme, le lien de causalité restant néanmoins à déterminer.

Toute la difficulté dans l'étude des troubles cognitifs associés aux hallucinations, est de faire la part des choses entre l'influence du contexte étiologique sous-jacent (schizophrénie, prodromes psychotiques), et celle de la dimension hallucinatoire à proprement parlé. Les données disponibles actuellement sont principalement issues d'études menées auprès de patients souffrant de schizophrénie. Seules quelques études contrôlées se sont spécifiquement intéressées aux troubles cognitifs associés à la susceptibilité à halluciner, en comparant des sujets sains avec ('voice-hearers') et sans hallucinations acoustico-verbales (Dalmaan *et al*, 2010 ; Sommer *et al*, 2010). En dehors de ces dernières, aucune autre étude contrôlée n'a été réalisée selon cette méthodologie, qu'il s'agisse des autres modalités sensorielles chez l'adulte, ou d'une autre population, i.e. pédiatrique.

2.2. Problématiques et stratégies d'intervention face à l'hallucination précoce

Quelques données sur les marqueurs cognitifs de la susceptibilité à halluciner sont disponibles dans la littérature scientifique chez l'adulte et l'enfant, mais ces dernières sont délivrées de manière disparate, ne facilitant pas la tâche aux professionnels lorsqu'une telle prise en charge est requise. Au vu de la fréquence du symptôme hallucinatoire et de la pertinence d'une approche cognitive dans sa prise en charge globale, un des premiers objectifs au sein de cette perspective cognitive était d'*effectuer une synthèse exhaustive des données disponibles dans la littérature sur les marqueurs cognitifs de la susceptibilité à halluciner.*

Cette synthèse parue en 2014 dans la *Revue de Neuropsychologie*, concerne tant les populations adulte que pédiatrique (Cf. étude 2, section 2.3.).

*

Un des modèles cognitifs les plus influents expliquant le symptôme hallucinatoire n'est autre que le biais d'externalisation proposé par Bentall (1991), décliné sous plusieurs dénominations (*défaut d'attribution de la source*, Brunelin et al 2006, Franck et al 2000 ; *Trouble du source monitoring*, Johnson et al 1993 ; *Trouble du self monitoring*, Frith 1992).

Ce modèle bien que pertinent est à l'heure actuelle uniquement testé en population adulte grâce au paradigme de la mémoire de source, et toutes les tâches cognitives en découlant et permettant de le mettre à l'épreuve sont de nature exclusivement expérimentale (pour exemples, Arguedas et al 2012 ; Brunelin et al 2006 ; Favrod et al 2006 ; Larøi et al 2004).

Un second objectif fut d'une part d'*étudier l'impact de l'âge sur les deux tâches de mémoire de source* créés par Brunelin et al (2006), évaluant respectivement le *reality monitoring* (distinguant ce qui vient de soi et ce qui vient des autres) et le *monitoring interne* (distinguant ce qui dit de ce qui est imaginé chez une même personne) auprès d'une population saine âgée de 19 à 89 ans.

D'autre part, l'élaboration de données normatives à partir des données acquises dans cette étude, nous a permis de combler un écueil en pratique clinique, puisqu'aucune tâche évaluant les capacités de mémoire de source ne présentait de normes.

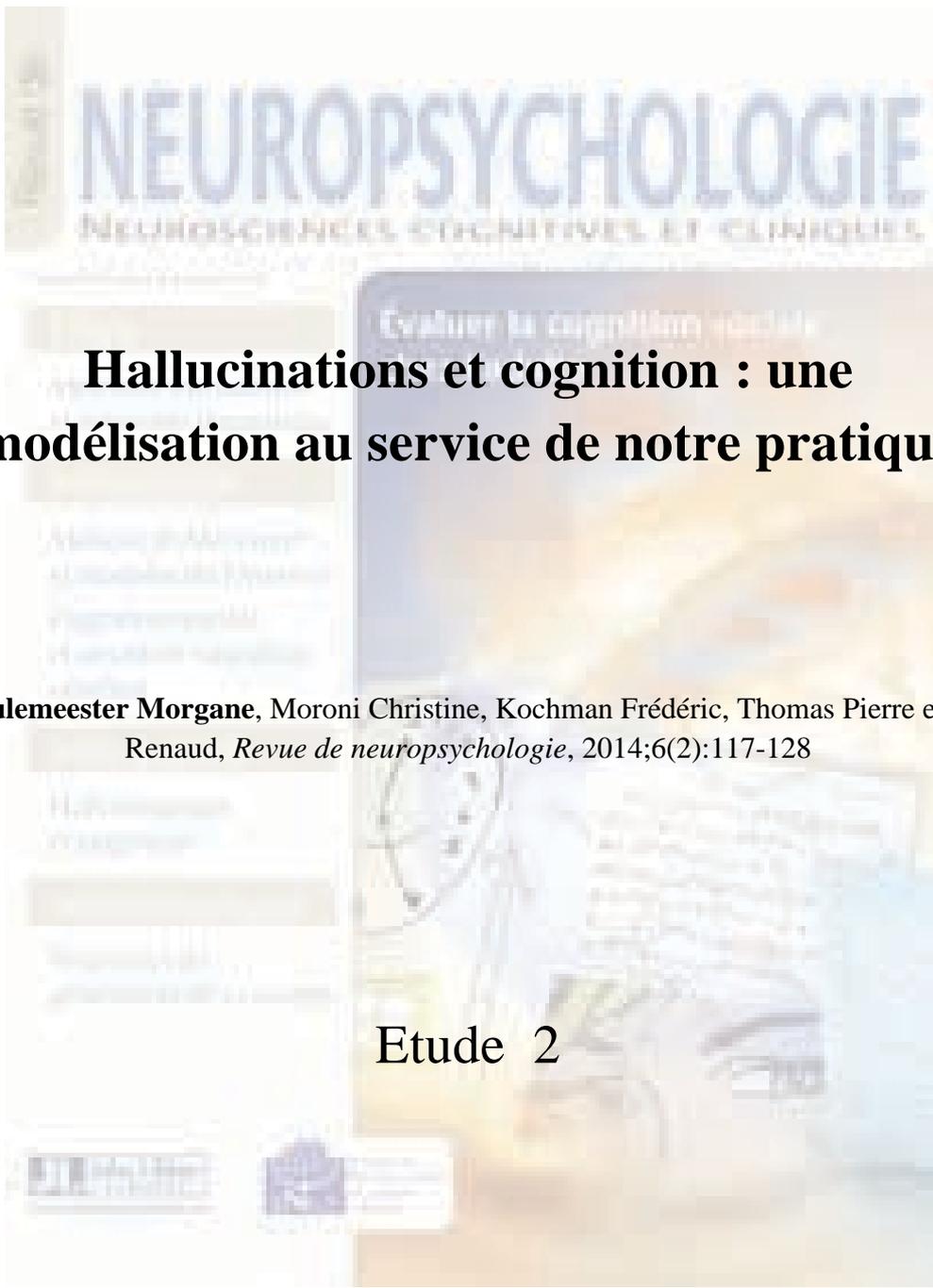
Les résultats sont présentés dans l'étude 3, actuellement soumise dans la *revue de Psychologie Française* (Cf. section 2.4.).

*

Enfin, un dernier objectif dans cette perspective cognitive était de *mettre en application directe ces données normatives* obtenues auprès d'une population saine sur les performances de patients souffrant de schizophrénie et présentant des hallucinations pharmaco-résistantes afin de mettre à l'épreuve le modèle du biais d'externalisation.

Les résultats sont présentés dans l'étude 4, en cours de réalisation (Cf. section 2.5.).

2.3. Etude 2 – Modèles cognitifs de la susceptibilité à halluciner en population adulte et pédiatrique



Hallucinations et cognition : une modélisation au service de notre pratique

Demeulemeester Morgane, Moroni Christine, Kochman Frédéric, Thomas Pierre et Jardri Renaud, *Revue de neuropsychologie*, 2014;6(2):117-128

Etude 2

2.4. Etude 3 - Etude de l'impact de l'âge sur les capacités de mémoire de source

Données normatives pour une tâche de mémoire de source – Intérêt pour la pratique clinique

Demeulemeester M., Brunelin J., Poulet E., Jardri R., Kochman F., Moroni C. (Soumis)

Etude 3

2.5. Etude 4 – Application des données normatives à la pathologie

2.5.1. Rationnel

Notre étude menée auprès d'une population contrôle saine âgée de 19 à 89 ans (Section 2.4., étude 3) s'est intéressée à l'impact de l'âge sur les capacités de mémoire de source via deux tâches créées par Brunelin et al (2006). Ces dernières permettent d'évaluer les processus de *Monitoring Interne* (MI = distinction entre ce qui est imaginé et dit chez un même participant) et de *Reality Monitoring* (RM = distinction entre ce que le participant fait par opposition à ce que d'autres font). Pour chacun de ces processus, des indices composites ont été calculés afin d'évaluer deux sous-composantes de la mémoire épisodique (Chalfonte & Johnson, 1996).

Ainsi, la *mémoire de la cible* a été conceptualisée au travers d'un Taux de Restitution (TR) et la *mémoire de la source*, au travers d'un Taux d'Attribution (TA). Ces indices composites mesurent respectivement la qualité de la reconnaissance de la cible et du contexte d'apprentissage. Leurs calculs sont détaillés dans la partie 2.4.2.3.

En accord avec le premier objectif de cette étude, une influence de l'âge sur les performances en mémoire de source a été mise en évidence, tant sur le TR que sur le TA et notamment sur les capacités de RM. En revanche, aucune influence du sexe n'a été mise en évidence, contrairement à ce qui avait pu être mis en évidence concernant les capacités de rappel de la cible (Van der Linden *et al* 2004).

Ce travail a également permis l'élaboration de données normatives destinées à l'utilisation de ces tâches en pratique clinique quotidienne tant auprès de populations psychiatriques que neurologiques. Cette normalisation a été réalisée en introduisant le facteur socio-démographique « âge » dans un modèle de régression linéaire pas à pas (les équations permettant le calcul des données normatives sont détaillées dans l'**encart 2**).

2.5.2. Méthode

2.5.2.1. Participants

Vingt-trois patients (dont 17 hommes) souffrant de schizophrénie (selon les critères du DSM-IV-TR) avec hallucinations complexes pharmaco-résistantes sont actuellement inclus. Ces patients sont recrutés dans le cadre du protocole de recherche multicentrique MULTIMODHAL en cours de réalisation au CHRU de Lille et au CHS St Anne à Paris (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01373866?term=hallucinations&rank=4>).

Cette étude inclue également un groupe de 124 sujets contrôles sains appariés en âge avec le groupe de patients. Les données épidémiologiques sont résumées dans le **tableau 1**.

	Patients	Contrôles	
N	23	124	-
Age moyen et écart type	33,43 (8,08)	36,66 (16,99)	Z ajusté = 0,445 ; p = 0,655
Nombre hommes	17	52	
HA	22 / 23	-	
HV	7 / 23	-	
HT-HC	9 / 23	-	
HO - HG	4 / 23	-	
HAV	6 / 23	-	
HAV – HO/HG – HC/HT	1/23	-	

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients et des sujets contrôles. HA : hallucinations auditives ; HV : hallucinations visuelles ; HAV : hallucinations audiovisuelles ; HC : hallucinations cénesthésiques ; HT : hallucinations tactiles ; HO : hallucinations olfactives ; HG : hallucinations gustatives.

2.5.2.2. Procédure

Chaque participant a été soumis aux tâches de mémoire de source créées par Brunelin et al (2006), permettant spécifiquement d'évaluer :

- les capacités de '*monitoring interne*' (MI): distinction entre ce que dit le participant et ce qu'il doit imaginer se dire dans sa tête ;
- les capacités de '*reality monitoring*' (RM): distinction entre ce qu'entend le participant (donc ce que dit l'examineur) et ce qu'il doit imaginer entendre dans sa tête ;

Chaque tâche est constituée de 16 mots présentés sur un ordinateur portable équipé d'un écran 13 pouces au moyen de deux fichiers power-point distincts (un pour chaque tâche). Chaque mot présenté était précédé de la consigne qui indiquait quoi faire avec le mot qui suivait. Pour chaque liste, deux types de consignes étaient élaborés (cf. **Figure 4**). Au début de la passation, un entraînement était effectué avec les 3 premiers mots de chacune des listes. Chaque liste était ensuite visualisée une seule fois. Le temps total de présentation des diapositives était égal à 3 minutes. Le temps de passation des feuilles réponses était dépendant du participant.

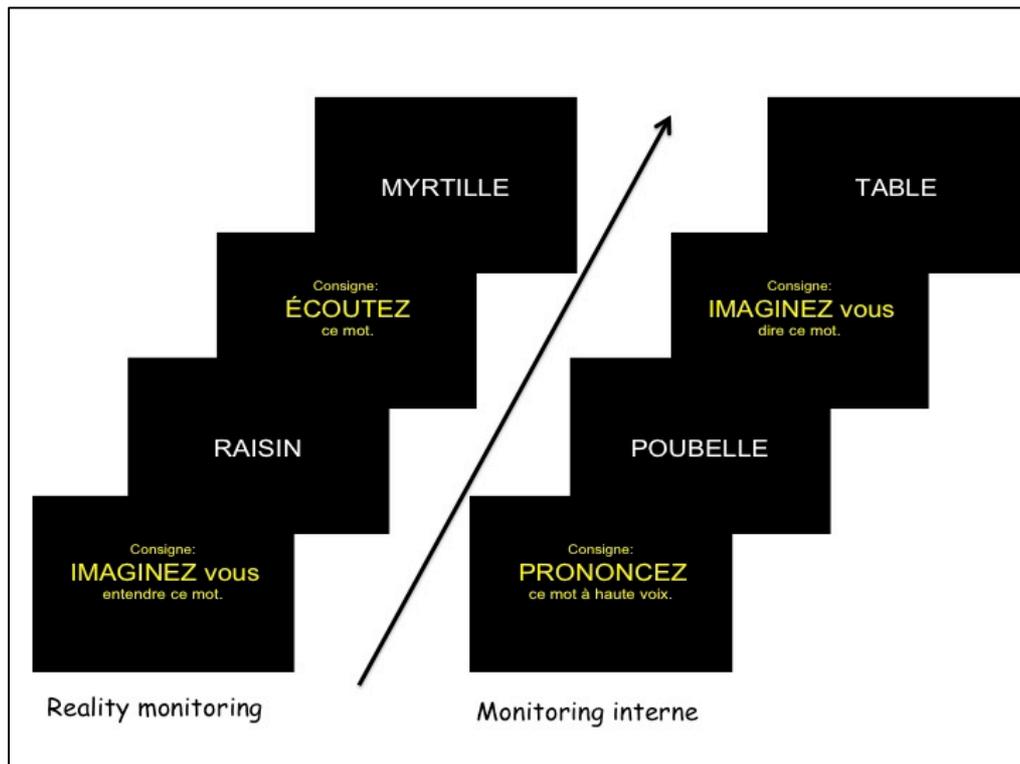


Figure 4 : Exemple de consignes dans chacune des tâches de mémoire de source (*reality-monitoring* à gauche, *monitoring interne* à droite).

Après la passation de chacune des tâches de mémoire de source, les 16 mots présentés, auxquels s'ajoutaient 8 distrateurs (mots nouveaux), soit 24 mots au total, étaient présentés au participant sur une feuille de réponses telle que sur la **Figure 5** en (exemple du MI). Pour chaque tâche, il était demandé au participant de préciser pour chacun des 24 mots présentés: i) s'il l'avait dit; ii) s'il l'avait imaginé se le dire (pour le MI); iii) s'il l'avait entendu; iv) s'il l'avait imaginé l'entendre (pour le RM); ou v) s'il ne l'avait pas vu (pour les 2 tâches).

	Vous avez imaginé lire ce mot	Vous avez lu ce mot à haute voix.	Ce mot ne vous a pas été présenté
POUBELLE		X	
TABLE	X		
VESTE			X
PIE		X	
RUE		X	
VAGABOND			X

Distracteurs

Figure 5 : Feuille de passation et exemples de bonnes réponses et de distracteurs pour la tâche de Monitoring Interne.

2.5.2.3. Les variables étudiées : calcul des indices bruts et composites

Les scores bruts issus des tâches de mémoire de source étaient :

- le *Hit 'imaginé'* : nombre de bonnes réponses dans la colonne dédiée (2^{ème} en partant de la gauche) ;
- le *Hit 'lu' ou 'entendu'* : nombre de bonnes réponses dans la colonne dédiée (3^{ème} en partant de la gauche) ;
- le *Hit 'distracteurs'* : nombre de bonnes réponses dans la colonne dédiée (colonne tout à gauche) ;
- les '*erreurs source*' (*ES*): nombre de confusions entre les colonnes 'imaginé et 'lu' ou 'entendu'

Les scores composites étaient :

- le **Hit old** : nombre de mots restitués qui avaient été présentés (score sur 16), indépendamment du fait que le participant l'ait attribué à la source correcte ou non (RM : imaginé ou entendu / IM : dit ou imaginé).
⇒ Formule de calcul : (Hit 'imaginé' + Hit 'lu' (ou 'entendu') + ES)
- Formule de calcul du TR : $(\text{Hit old} / 16) * 100$
- Formule de calcul du TA : $(\text{Hit 'imaginé' + Hit 'lu' (ou 'entendu')} / 16) * 100$

Encart 2 – équations pour les données normatives établies auprès d'une population saine

Calcul du score attendu (y) du participant en fonction de son âge

Calcul de la note Z = TA observé - y

(score déficitaire à -1,65 ET)

Taux de restitution

- *Reality Monitoring*

$$y = 93,06 - (0,26 * \text{âge})$$

ET : 11,28

- *Monitoring Interne*

$$y = 95,52 - (0,31 * \text{âge})$$

ET : 12,08

Taux d'attribution

- *Reality Monitoring*

$$y = 94,67 - (0,38 * \text{âge})$$

ET : 11,31

- *Monitoring Interne*

$$y = 91,95 - (0,29 * \text{âge})$$

ET : 13,47

2.5.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec Statistica v7.1.

La condition de normalité a été vérifiée pour chaque distribution avec le **test de Shapiro-Wilk**. L'hypothèse d'appariement en âge entre les patients et les sujets contrôles a été

testée à l'aide du *test non paramétrique U de Mann-Withney*. Les comparaisons des performances ont été réalisées à l'aide des *tests paramétrique t de Student* et *non paramétrique de Wilcoxon* (échantillons appariés), ainsi qu'à l'aide du *test non paramétrique U de Mann-Withney* (échantillons indépendants).

Enfin, pour définir l'impact de la sévérité des hallucinations sur le TA, une *régression linéaire simple* à un facteur prédictif (P3) a été utilisée.

2.5.4. Résultats préliminaires

Résultats des patients confrontés aux données normatives

*** Analyses sur les scores composites des TR**

L'analyse de comparaison des scores composites TR pour les tâches MI et RM révèle un effet de la tâche ($Z = 2,49$; $p = 0,01$), en défaveur du RM (Médianes RM : 75,00 ; MI : 81,25). Les patients ont plus de difficultés à restituer la cible au cours de la tâche nécessitant la distinction soi/autrui.

*** Analyses sur les notes Z des TR**

L'analyse de comparaison des notes z met également en évidence un effet de la tâche ($Z = 2,40$; $p = .016$), à la défaveur du RM (Médianes : RM : - 0,81 ; MI : - 0,25), confirmant à partir des données normatives, les difficultés plus marquées au cours de la tâche nécessitant la distinction soi/autrui.

*** Analyses sur les scores composites des TA**

L'analyse de comparaison des scores composites TA pour les tâches de MI et RM n'a pas révélé d'effet de la tâche ($t : 1,796$; $p = 0,086$).

* Analyses sur les notes Z des TA

L'analyse de comparaison des distributions RM et MI met en évidence un effet de la tâche ($Z = 2,06$; $p = .003$), à la défaveur du RM (Médianes : RM : -1,24 ; MI : -1,01). Ces résultats indiquent donc que les patients avaient plus de difficultés à attribuer la source d'un mot, lorsque la tâche supposait la distinction entre ce qu'ils entendaient (donc ce que l'examineur disait) et ce qu'ils devaient imaginer entendre dans leur tête.

Comparaison des patients au groupe de témoins appariés

➤ Taux de restitution

L'analyse de comparaison des distributions du TR entre les patients et le groupe contrôle a mis en évidence un effet groupe tant pour la tâche MI que celle de RM ($MI : Z \text{ ajusté} : -1,989$; $p = .046$ / $RM : Z \text{ ajusté} : -3,72$; $p : .000$) à la défaveur des patients (Médianes : MI : Patients (81,25) < Contrôles (87,5) / RM : Patients (75) < Contrôles (87,5)).

➤ Taux d'attribution

L'analyse de comparaison des distributions du TA entre les patients et le groupe contrôle a mis en évidence un effet de groupe tant pour la tâche MI que pour celle de RM ($MI : Z \text{ ajusté} : -2,764$; $p = 0.005$ / $RM : Z \text{ ajusté} : -4,521$; $p = < .000$) à la défaveur de patients (Médianes : MI : Patients (69,23) < Contrôles (84,61) / RM : Patients (66,6) < Contrôles (80,00)).

Mémoire de source et symptôme hallucinatoire

L'analyse de régression linéaire simple réalisée afin de tester la potentielle influence de la sévérité des symptômes hallucinatoires (Item P3 de la PANSS) sur les performances en

mémoire de source, a uniquement mis en évidence une influence de P3 sur le TR au sein de la tâche de monitoring interne a été mise en évidence ($r = -0,48$; $p = 0,01$). Ainsi, plus le score P3 était élevé, moins les performances en restitution lors de la tâche nécessitant la distinction entre ce qui est dit et ce qui est imaginé, sont bonnes.

2.5.5. Discussion préliminaire

L'objectif principal de cette 4^{ème} étude était de mettre en application des données normatives précédemment élaborées à partir de performances obtenues chez des sujets sains âgés de 19 à 89 ans (Etude 3), auprès d'une population de sujets présentant des hallucinations.

Un *effet de la tâche* a pu être mis en évidence lors des comparaisons des scores bruts des TR et TA et des notes Z qui en découlaient chez les patients, à la défaveur du RM. Les patients schizophrènes présentent ainsi significativement plus de difficultés, tant pour restituer un mot anciennement présenté et pour correctement l'attribuer, lorsque la tâche nécessite de faire la distinction entre ce qui provient d'eux et ce qui provient d'autrui (tâche RM). Ce résultat est en accord avec le modèle théorique du biais d'externalisation postulant que les sujets souffrant de schizophrénie et d'hallucinations acoustico-verbales attribuent plus souvent leur propre discours à une source extérieure à eux-mêmes (1991). A noter que la seule comparaison des scores bruts pour le TA ne mettait pas en évidence de déficit, d'où la pertinence en pratique clinique de disposer de données normatives et d'utiliser les scores transformés en notes Z.

Un *effet du groupe* a également été mis en évidence, à la défaveur des patients. Ainsi, ces derniers présentent significativement plus de difficultés quels que soient la tâche et le

taux, par rapport au groupe contrôle. Cette analyse de comparaison a été effectuée à partir des scores composites, nos deux groupes étant appariés sur l'âge.

Les résultats obtenus au niveau groupal semblent être en accord avec la littérature. Le faible nombre de patients inclus, limitation indéniable de cette étude en cours de réalisation, nous oblige cependant à rester prudents.

De manière étonnante, *à un niveau individuel*, les notes Z des TA ne sont pas systématiquement déficitaires chez les patients.

Sur le plan cognitif pur, une première hypothèse serait l'idée d'une *plurifactorialité cognitive*, avec une influence majeure du modèle de défaut d'attribution de la source, mais non suffisante pour expliquer la survenue des hallucinations, étayant alors les modélisations cognitives contemporaines. Cependant notre analyse de régression a uniquement mis en évidence une association négative entre l'item P3 de la PANSS et le TR lors de la tâche de monitoring interne. Ainsi, plus les patients présentent des hallucinations sévères (item P3), plus leurs performances en restitution de la cible (TR) lors de la tâche où ils devaient soit dire le mot, soit se l'imaginer dans la tête (MI), sont faibles. Aucune association entre le TA et la sévérité des hallucinations n'a pu être mise en évidence à l'heure actuelle. Cette analyse de régression étant effectuée à un niveau groupal, le fait que notre échantillon n'inclut que 23 patients, pourrait expliquer le manque de puissance de nos résultats.

Une seconde hypothèse serait celle d'une congruence entre la modalité sensorielle du symptôme hallucinatoire et celle testée pour évaluer les capacités de mémoire de source. Cette explication avait été soulevée par Arguedas *et al* qui, en administrant des tâches de source monitoring auditif et olfactif à des patients souffrant de schizophrénie et présentant

des hallucinations auditives et olfactives, avaient constaté un défaut d'attribution de la source « modalité-dépendant » (Arguedas *et al* 2012). Dans notre étude, les capacités d'attribution en mémoire de source n'ont été évaluées que dans la modalité auditive. Or au vu de l'hétérogénéité de la symptomatologie hallucinatoire des patients dans cette échantillon (Cf. tableau 1), et parfois même du caractère dominant d'autres modalités sensorielles que l'audition, les performances parfois faibles mais non déficitaires dans cette tâche purement auditive pourraient se justifier. Il nous semble donc crucial dans un premier temps d'augmenter notre échantillon, mais également de pouvoir développer une version multisensorielle de cette tâche pour explorer les populations présentant des hallucinations naturellement plurisensorielles, tels que les enfants.

Partie III – Approche psychométrique de l'hallucination précoce

3.1.Rationnel

Par définition, est subjectif « *ce qui concerne le sujet en tant qu'être conscient* ». L'objet d'étude est ici le 'sujet pensant', traditionnellement opposé au 'sujet vivant', matière objective où les mesures sont concentrées sur le corps (fréquence cardiaque, tension artérielle etc...).

Mesurer la subjectivité est un défi de taille puisqu'il est difficile voire impossible d'avoir la moindre preuve que la personne ressent bien ce qu'elle dit ressentir. De ce fait, le subjectif fait face à un certain nombre d'*a priori* de la part du monde scientifique, avec pour principal reproche, l'impossibilité d'obtenir des mesures scientifiques rigoureuses.

Malgré son manque apparent de rigueur, le subjectif a néanmoins pour particularité d'être accessible à tous. Prenons pour exemples la tristesse, la joie ou la surprise, qui sont des expériences intimes que tout le monde a déjà pu éprouver, ne correspondant certes à rien de concret et qui sont même difficiles à définir, mais qui ont pour avantage d'être instantanément comprises par tous.

Les hallucinations sont incontestablement des expériences subjectives, mais malheureusement elles restent peu accessibles à ceux qui n'en ont jamais fait l'expérience. Elles font partie des concepts abstraits les plus difficiles à vérifier et à quantifier.

Depuis plus de 50 ans, la psychométrie permet de quantifier le subjectif en santé mentale, et notamment l'hallucination.

Pour bien comprendre les différentes notions de psychométrie abordées dans cette partie, un rappel des principales notions métrologiques est disponible en annexe (Cf. annexe 1).

3.1.1. Evaluation psychométrique classique de l'hallucination précoce

Un certain nombre d'outils sont disponibles pour évaluer les hallucinations en population adulte, et certains d'entre eux sont également utilisés en population pédiatrique, faute d'outils spécifiquement validés dans cette population. D'autres, validés auprès d'enfants, se révèlent en revanche non spécifiques à l'hallucination précoce, fournissant plutôt une évaluation globale de la psychopathologie. Tous les outils présentés dans cette section sont des hétéro-évaluations, permettant soit la quantification de la sévérité de l'hallucination, soit leur dépistage dans un contexte de troubles psychopathologiques.

➤ Mesures de l'intensité

L'*Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS)* (Hoffman, 1999) est composée de 7 items quantifiant la sévérité du symptôme hallucinatoire uniquement dans sa modalité auditive (fréquence, réalité perçue, intensité sonore, nombre de voix, contenu, valence intentionnelle et gêne). Elle est principalement utilisée chez l'adulte, mais peut être administrée chez l'enfant en remaniant les consignes lors de la passation.

Seules la consistance interne (coefficient Alpha de Crombach : .60) et la fidélité interjuges (Coefficient de Kappa : > .80), dont les valeurs se révèlent satisfaisantes, ont été évaluées pour la version adulte (Hoffman *et al* 2005). L'échelle est disponible en version française.

L'*Auditory Vocal Hallucinations Rating Scale (AVHRS)* (Jenner & Van de Willige, 2002) est composée de 16 items issus de la fusion de l'AHRS et de la PSYRATS-HA (section 'hallucinations' de la PSYRATS, Haddock *et al* 1999), à laquelle ont été ajouté 3 items évaluant la simultanéité des voix, les parasomnies (hallucinations hypnagogiques et hypnopompiques) et la manière dont les voix s'adressent au sujet. Elle est utilisée chez l'adulte en population clinique, et chez l'adolescent et l'enfant en population non clinique,

où les consignes ont été adaptées (Bartels-Velthuis *et al* 2008). Elle permet d'évaluer les caractéristiques phénoménologiques du symptôme hallucinatoire, uniquement auditif, vécu au cours du mois précédent. Cette échelle présente une bonne fidélité inter-juges (coefficient de Kappa : 0,84 pour la version adulte et 0,88 pour la version enfant) ainsi qu'une bonne consistance interne (alpha de Crombach : 0,84 pour la version adulte et 0,77 pour la version enfant). La validité concurrente s'est révélée satisfaisante avec une corrélation de .62 avec le score total du Symptom CheckList-90 (Derogatis & Cleary, 1997). La validité de surface a été jugée bonne par les patients (Bartels-Velthuis *et al* 2008). La sensibilité au changement en revanche n'a pas encore été évaluée et seules des versions anglaise, espagnole et allemande sont actuellement disponibles.

La *Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C*, Overall & Pfefferbaum, 1982) est composée de 21 items et est utilisée auprès d'enfants afin de quantifier la psychopathologie générale. Elle permet une approche dimensionnelle en quantifiant la sévérité d'un item en 7 points. La BPRS-C a été développée dans l'objectif de fournir un outil efficace, rapide et économique, notamment dans l'évaluation de la réponse au traitement. Seul un item s'intéresse aux hallucinations auditives. L'étude de validation a révélé des propriétés psychométriques satisfaisantes (consistance interne > .69 ; fidélité interjuge >.70) (Lachar *et al* 2001).

La *Maastricht Voices Interview for Children (MIK*, Escher & Romme, 2002) est adaptée de l'évaluation créée pour adultes, par Sandra Escher et son équipe (Romme, 1996 ; Romme & Escher 1996). Sont évalués la fréquence des voix, le nombre de voix, la valence émotionnelle, la présence et le type de facteurs déclenchants. Les stratégies d'adaptation du sujet halluciné (*coping*) sont évaluées via la proposition de 18 possibilités

de coping et en fonction des styles (actif ou passif, comportemental ou cognitif). Enfin la rationalisation du symptôme (explications données aux voix) ainsi que les événements de vie traumatisants de l'enfant sont également évalués. Cet entretien permet une première approche du symptôme, mais aucune étude de validité n'est retrouvée dans la littérature.

➤ **Mesures de screening**

La *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS)*, Yung *et al* 2005) est un entretien semi-structuré récemment validé en langue française (Krebs *et al in press*). Il permet d'évaluer la psychopathologie au travers de 28 items à coter en termes de sévérité, durée et fréquence. Il est utilisé dans le cadre d'un premier épisode psychotique chez l'adolescent pour déterminer si le sujet présente les critères d'appartenance à un groupe de sujets dits "à très haut risque de transition psychotique" (Ultra High Risk).

La validité discriminante a été testée contre un entretien clinique et la concordance a été estimée à 90%. La fidélité inter-juges a été estimée à .82 pour la CAARMS totale et à .75 pour l'échelle de symptômes positifs spécifiquement. Enfin, la validité concurrente de la CAARMS a été évaluée grâce à la BPRS et s'est révélée peu satisfaisante notamment pour son score total (.40) et l'échelle de symptômes positifs (.45) (Krebs *et al in press*).

Le **Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS)** a été développé, entre autres, avec la **Scale of Prodromal Symptoms (SOPS)**. Il s'agit d'un entretien structuré permettant d'évaluer la présence et la sévérité d'un état psychotique prodromal et de ses symptômes.

La SOPS permet d'investiguer le symptôme hallucinatoire via 19 items évaluant la sévérité des symptômes prodromaux et 4 sous-échelles dont une évaluant spécifiquement les symptômes positifs (Miller *et al* 1999). Chacune des sous-échelles possède une fidélité

inter-juge de .75. L'échelle positive de la SOPS possède une bonne validité prédictive (Alpha de Crombach : 0,53 ; 0,73 à un an) ainsi que de bonnes sensibilité (75%), spécificité (90,9%) et VPP (86,7%).

La SIPS présente, à 1 an, une sensibilité de 100% et spécificité de 74%, ainsi qu'une VPP de 50% (Sb : 100% ; Sp : 71% ; VPP : 43% à 6 mois / Sb : 100% ; Sp : 73% ; VPP : 67% à 2 ans). La fidélité inter-juges a été estimée à .85 (Miller *et al* 1999).

Malheureusement cet outil n'est pas disponible en français.

L'*Adolescent Psychotic-Like Symptom Screener* (APSS, Kelleher *et al* 2011) est un outil de screening rapide concernant les "Psychotic Like Experiences" (PLE), qui sont des expériences infra-cliniques étranges, apparaissant durant les stades prodromiques psychotiques. Cet outil a fait l'objet d'une étude de validation sur 22 enfants âgés de 9 à 11 ans. Les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) ont été évaluées pour les réponses positives à chaque question. Les items 4 et 6 ont été identifiés comme possédant un plus grand pouvoir discriminant, comme nous le montre le tableau 3 rapportant les résultats de cette étude. Un résultat frappant est que tous les participants ayant répondu « oui » à l'item 4 présentaient effectivement des symptômes hallucinatoires auditifs (ayant donc une VPP de 100% pour les PLE en général) (Kelleher *et al* 2011).

Une proposition de traduction en français proposée récemment est présentée dans le tableau 2 (Jardri *et al* 2013).

	Pour le symptôme en question				Pour les PLE en général			
	Sb	Sp	VPP	VPN	Sb	Sp	VPP	VPN
Item 4	66,7 %	92,2 %	71,4 %	90,4 %	70 %	100 %	100 %	88,4 %
Item 6	50 %	86,7 %	27,3 %	94,6 %	45 %	95,7 %	81,8 %	80 %

Tableau 2: résultats obtenus suite à l'étude de validation de l'APSS (Kelleher *et al* 2011)

1	Certaines personnes pensent qu'il est possible de lire dans les pensées. Est ce que quelqu'un a déjà tenté de lire tes pensées ?
2	Est-ce que l'on t'a déjà adressé des messages via la télévision ou la radio ?
3	As-tu eu le sentiment d'être espionné ou suivi ?
4	<i>As-tu déjà entendu des sons ou des voix que les autres ne pouvaient pas entendre ?</i>
5	As-tu déjà eu l'impression d'être sous le contrôle d'une force inconnue ?
6	<i>As-tu déjà vu des choses que les autres ne pouvaient pas voir ?</i>
7	As-tu déjà eu la sensation d'avoir des pouvoirs hors du commun ?

Tableau 3 : questionnaire à sept items de dépistage des symptômes psychotiques de l'adolescent (APSS) ; en gras les items ayant les VPP et VPN les plus importantes

➤ **Mesure de dépistage**

La *Kiddie PANSS* (Fields et al 1994) est la version pour enfants de la PANSS (Kay et al 1997). Elle permet d'évaluer les symptômes positifs et négatifs chez des enfants présentant une schizophrénie à début précoce. Les fidélité inter-juges et validité concurrente ont été évaluées et se sont révélées satisfaisantes.

3.1.2. Evaluation numérique en population pédiatrique

À l'heure actuelle, il n'existe aucun outil spécifique à l'évaluation des hallucinations précoces adapté via grâce aux nouvelles technologies. Quelques outils évaluant la psychopathologie générale sont néanmoins disponibles.

Le *dominique interactif* et la *Computerized Diagnostic Interview Schedule for Children* sont des instruments de dépistage de la psychopathologie générale chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans pour le premier et de 9 à 17 ans pour le second. Ils permettent d'envisager un certain nombre de diagnostics en accord avec le DSM-IV-TR (anxiété, dépression, TDAH, problèmes de comportement et de consommations...). Un matériel graphique et des exemples concrets présentent les problèmes de santé mentale dans un format similaire à celui d'un jeu sur ordinateur. Il s'agit d'auto-questionnaires où les jeunes doivent répondre par oui ou par non. Sa passation ne prend que 15 minutes et permet de mettre en évidence les problèmes intériorisés. Ils ont pour avantage de fournir rapidement une vue d'ensemble de la santé mentale du jeune en suggérant au professionnel des 'zones' problématiques. Le dominique interactif est traduit en 11 langues.

Des serious game ont été également développés, notamment « *Bipolife* » pour la prise en charge des troubles bipolaires ou encore « *je stimule* » destiné à l'amélioration des compétences sociales des enfants souffrant de troubles autistiques. Dans le champ des symptômes subjectifs, la douleur et sa prise en charge ont également fait l'objet d'innovations, avec des outils spécialement conçus via la technologie Kinect, ou sur tablette tactile (*VR4Smile*).

3.2. Problématiques face à l'hallucination précoce

3.2.1. Écueils de la psychométrie classique

Aucun outil n'est spécifiquement adapté à l'évaluation de la sévérité de l'hallucination précoce. Aucun outil n'est disponible non plus chez l'enfant pour l'exploration de la phénoménologie, l'évaluation de la propension à halluciner, l'exploration des croyances associées ou encore pour initier un travail psychothérapeutique (respectivement chez l'adulte : *Computerized binary scale of auditory speech hallucinations, cbSASHS* Stéphane *et al* 2006 ; *Launay Slade Hallucinations Scale, LSHS* Launay & Slade, 1981 - *The revised Beliefs About Voices Questionnaire, BAVQ-R*, Chadwick *et al* 2000 - *Voices Acceptance and Action Scale, VAAS*, Shawyer *et al* 2007).

Seul l'APSS permet d'appréhender de manière globale des phénomènes tels que les PLE en effectuant un screening rapide, notamment avec deux questions particulièrement pertinentes, l'une sur les hallucinations auditives, l'autre sur les hallucinations visuelles (Kelleher *et al* 2011).

De manière générale, les outils abordés sont en grande partie inspirés (ou adaptés) de ceux s'adressant à une population adulte, ce qui n'est pas sans conséquence sur *leur présentation*. Le format papier / crayon est trop souvent privilégié rendant l'interface peu ludique et attractive. Ce format ne se révèle pas idéal pour garantir un maintien de l'intérêt et de l'attention de l'enfant tout au long de la passation.

La formulation des questions et des systèmes de réponse se révèle parfois déconcertante pour un enfant. La **figure 6** illustre le système de réponse compliqué et précis à l'extrême de l'AHRs. Il va sans dire qu'il est peu adapté et peu adaptable, malgré ce qui est décrit dans la littérature (Cf. section 3.1.2.1) pour une évaluation chez l'enfant.

Par ailleurs, le vouvoiement est souvent de mise afin de mettre une certaine distance avec le participant adulte, distance qu'il n'est pas nécessaire de mettre avec un enfant. Le tutoiement est souvent plus approprié ne serait ce que pour créer un climat de confiance entre l'enfant et l'évaluateur.

Echelle d'évaluation des hallucinations auditives (Auditory Hallucination Rating Scale)	
1) <u>Fréquence</u> : À quelle fréquence surviennent vos voix ?	
0 = absente (stoppées)	5 = fréquentes (7 - 10 fois par heure)
1 = rares (1 – 5 fois par 24h)	6 = très fréquentes (11 - 20 fois par heure)
2 = occasionnelles (6 - 10 fois par 24h)	7 = très fréquentes (21 - 50 fois par heure)
3 = occasionnelles (environ 1 - 2 fois par heure)	8 = rapides (1 par minute)
4 = fréquentes (environ 3 - 6 fois par heure)	9 = presque ininterrompues

Figure 6 : Exemple de système de réponse composant l'AHRS qui s'avère long à énoncer et très difficile à coter, notamment pour un enfant

La *méthode d'investigation* peut également poser problème, qu'il s'agisse d'une hétéro-évaluation, où la situation de face à face n'est pas sans générer un certain stress pour l'enfant ; ou d'une auto-évaluation, causant potentiellement des problèmes de compréhension ; sans compter les biais décrits dans la section 3.2.2.

Les outils actuels sont essentiellement *basés sur l'évaluation et l'exploration de la sensorialité du symptôme*, or en population pédiatrique d'autres facteurs doivent être pris en compte, notamment les marqueurs cognitifs, tels que la théorie de l'esprit, afin de ne pas se méprendre sur la nature du faux percept (hallucinations VS compagnons imaginaires). Le compagnon imaginaire est souvent associé à un bon développement social, notamment de la théorie de l'esprit, et est considéré comme un marqueur positif de développement (Taylor *et al* 1999).

Le *contexte d'évaluation* de l'hallucination précoce, systématiquement associée à un cadre psychiatrique, si ce n'est schizophrénique, influence indéniablement l'entretien et la prise en charge qui en découle. Par ailleurs, l'exploration du symptôme hallucinatoire est encore trop *restreinte à la modalité auditive*, or comme nous l'avons vu chez l'enfant le caractère multisensoriel est majoritairement représenté.

Enfin, les *qualités métrologiques de validation* sont certes pour certains outils satisfaisantes quoique incomplètes, encore faut il que ces outils soient *disponibles en langue française*.

3.2.2. Biais d'évaluation

La relation inter-individuelle que suppose la situation d'évaluation n'est pas sans causer de biais. Les mesures subjectives sont par essence biaisées, qu'il s'agisse d'hétéro-évaluation (subjectif de l'évaluateur) ou d'auto-évaluation (subjectif du participant).

Outre l'aspect subjectif, un des principaux biais que l'on peut rencontrer est le *biais de désirabilité sociale* où le participant a tendance à répondre en fonction de ce que l'examineur (par extension la société) attend de lui. Il renvoie à la connaissance que les gens ont de ce qui est considéré comme désirable.

Un autre biais fréquemment rencontré en situation d'hétéro-évaluation est l'**effet de Halo**. Il s'agit de la tendance chez l'évaluateur à être influencé par un seul trait favorable ou défavorable, qui colorerait son jugement sur le sujet et ses réponses sur l'ensemble des items de l'échelle.

A l'inverse, en situation d'auto-évaluation, un des problèmes majeurs n'est autre que la capacité du sujet à avoir une vision claire et précise de lui-même et du phénomène étudié. Le *manque d'honnêteté*, comprenant la sous-estimation des troubles, mais aussi la

surestimation des capacités, est un des principaux biais retrouvés dans les auto-évaluations.

3.3. Stratégies d'intervention face à l'hallucination précoce

Au vu des nombreux écueils de l'approche psychométrique classique de l'hallucination précoce (i.e. format papier/ crayon) et de l'intérêt croissant des nouvelles technologies en santé mentale auprès d'une population pédiatrique, notre *principal objectif a été de développer une application pour tablette tactile, la Multisensory HAllucinations Scale for Children (MHASC[®]), outil numérique d'évaluation, spécifique à l'hallucination précoce.*

Nous avons également pour objectif de *déterminer l'utilité de ce mode d'évaluation ainsi que sa faisabilité en population pédiatrique.* La MHASC[®] a été conçue de manière modulaire, associant entre autres, des évaluations quantitative (mesurant de la sévérité du symptôme), qualitative (permettant l'exploration de la phénoménologie) et cognitive (évaluant la théorie de l'esprit). Un autre objectif pour ce projet est de *déterminer les qualités métrologiques des différents modules de MHASC[®]* afin de fournir un outil global valide, fidèle et sensible. Ainsi les études de validation seront menées de manière indépendante pour chacun des modules.

*

Dans un premier temps, les projets de développement et de validation de la MHASC[®] vont être présentés dans la section 3.4 de cette partie (Etude 5). Le module d'évaluation de la sévérité ainsi que le module ToM[®], développés à ce jour, seront présentés respectivement dans les sections 3.5 et 3.6. Les premiers résultats obtenus au cours de l'étude de validation du module ToM[®] feront enfin l'objet d'une discussion (Cf. étude 6, en cours de réalisation).

3.4. La Multisensory HAllucinations Scale for Children (MHASC[©])

Un certain nombre d'arguments peuvent donc être mis en avant pour justifier la nécessité d'élaborer un outil spécifique à l'hallucination précoce.

Aux nombreux écueils de la psychométrie classique dans l'évaluation du symptôme hallucinatoire précoce, s'ajoutent la forte prévalence de ce symptôme en population pré-pubère s'élevant jusqu'à 17% (Kelleher *et al* 2012), sa valeur pronostique modulée avec l'avancée en âge vers une évolution quelquefois dramatique (Poulton *et al* 2000 ; Welham *et al* 2009) et la question diagnostique qui est aujourd'hui essentiellement dépendante du facteur temps. A lui seul, le risque non négligeable d'évolution vers une schizophrénie à début précoce, doit nous faire prendre conscience de la nécessité de caractériser au mieux l'hallucination précoce.

3.4.1. Méthodologie de développement de la MHASC[©]

3.4.1.1. Choix de la méthode d'investigation

Seuls les inconvénients des hétéro et auto-évaluations ont été présentés, mais ces deux méthodes présentent également des avantages, que nous avons voulu fusionner en créant la MHASC[©]. L'auto-évaluation permet à l'enfant de se centrer sur lui-même afin d'être libre de parler d'expériences aussi subjectives et intimes que les hallucinations. Ce mode d'évaluation permet également de pallier au biais de désirabilité sociale.

Les potentielles difficultés de compréhension seront palliées par la présentation d'une information audio-visuelle beaucoup plus fluide à intégrer, ainsi que par la forte potentialité d'interaction avec l'application. La mascotte, Lulu, lira les questions et les réponses à haute voix et pourra faire des relances si un laps de temps trop important s'écoule une fois la question posée, et un avatar, personnalisé par l'enfant lui-même en

début de passation, permettra à l'enfant de se projeter et d'être aux commandes de l'évaluation. Cet avatar aura pour avantage de ne pas être anxiogène puisqu'il sera un reflet de la perception de l'enfant et pourra être considéré par les plus jeunes comme un ami virtuel.

L'enfant sera donc placé en situation d'auto-évaluation puisqu'il se retrouve seul face à la tablette, mais également en situation d'hétéro-évaluation, avec Lulu (et un avatar à son image) qui l'accompagnera et le guidera du début à la fin de la passation.

3.4.1.2. Choix des théories définitoires

A la différence des outils disponibles actuellement, la MHASC[®] allie plusieurs théories définitoires en un seul instrument d'évaluation. L'évaluation de la sévérité et de la phénoménologie du symptôme sont en accord avec l'hypothèse sensorielle des hallucinations ; la création de modules cognitifs découle des théories cognitives ; et enfin la création d'un module Ecological Momentary Assessment reflète la variable d'interprétation sociale du symptôme hallucinatoire. L'accent mis sur les aspects cognitif et social est d'autant plus marqué au vu du caractère développemental de l'hallucination précoce.

3.4.1.3. Etude 5 - Architecture de la MHASC[®]

La MHASC[®] a une architecture modulaire et sa passation suit un ordre prédéfini. Comme l'illustre la **figure 6**, deux interfaces ont été intégrées à la MHASC[®]: i) l'une destinée aux professionnels afin qu'ils puissent régler un certain nombre de paramètres, et notamment choisir s'ils veulent participer à l'étude collaborative de validation en partageant les données acquises dans leur centre respectif ou non ; ii) l'autre s'adressant à l'enfant ou l'adolescent.

La passation de la MHASC[®] se fait l'enfant seul face à la tablette, même si le professionnel reste à disposition dans la pièce. Le temps de passation se veut bref, mais dépendra essentiellement du nombre de modalité sensorielle éprouvé par l'enfant. La personnalisation de l'avatar se fait en premier afin que celui-ci puisse accompagner l'enfant dans les différents univers qu'offrent les modules de la MHASC[®]. L'évaluation cognitive est réalisée en second afin de limiter l'impact de la fatigue et du manque de concentration, vient ensuite l'évaluation du symptôme hallucinatoire, dont l'enfant pourra choisir la modalité sensorielle via une palette de modalités située en bas à droite sur la **figure 6**.

Les modules développés à ce jour sont :

- **L'évaluation de la sévérité** du symptôme hallucinatoire précoce ;
- **ToM[®]**, évaluant la théorie de l'esprit et faisant l'objet de la section 3.6 ;

Le module en cours de développement est :

- **Mentor[®]**, évaluant les capacités d'imagerie mentale ;

Les modules en projet sont :

- **L'exploration de la phénoménologie** du symptôme hallucinatoire précoce ;
- Le **repérage temporel** permettant d'interpréter les réponses recueillies lors de l'évaluation de la sévérité, notamment pour les questions portant sur la dimension temporelle (durée, fréquence et occurrence) ;
- **L'Ecological Momentary Assessment (EMA)** qui permettra une évaluation en temps réel du symptôme et qui sera disponible sur smartphone/ iWatch, connectée à la tablette. Ce module s'inscrit pleinement dans la perspective dynamique de la MHASC[®], s'adressant aux adolescents via un matériel qui est leur est très familier, en complétant les données obtenues à un temps T sur tablette tactile, par un recueil

d'informations en temps réel permettant d'adapter la prise en charge et d'instaurer des stratégies de coping.

Le personnage présent sur la figure 7, prénommé Lulu, est la mascotte de la MHASC®.



Figure 7 : illustration de l'organisation modulaire de la MHASC®

Le développement de la MHASC® a donné lieu à la publication d'un éditorial dans une revue à comité de lecture internationale, le *British Journal of Psychiatry*, nous plaçant pionniers dans le développement d'une application pour tablette tactile évaluant le symptôme hallucinatoire précoce (cf. étude 5).



Assessing Early-Onset Hallucinations in the Touch-Screen Generation

Morgane Demeulemeester, Benjamin Fligans, Ahmed J. Tabet,
Frédéric Kochman, Pierre Thomas, Renaud Jardri
(Accepté)

Etude 5

3.5. Evaluation de la sévérité du symptôme hallucinatoire précoce

3.5.1. Objectifs

Une fois ce module d'évaluation développé, nous avons pour objectif de *le valider contre gold standard* en regard des différentes qualités métrologiques que sont la fidélité, la validité et la sensibilité, afin qu'il devienne un outil de référence dans l'évaluation de la sévérité des hallucinations précoces.

3.5.2. Méthodologie de développement

➤ **Rédaction d'un cahier des charges**

Un cahier des charges résumant l'objectif de l'instrument, la définition du concept mesuré, le choix de la population ciblée, le paradigme de mesure et la structure prévue de l'instrument a été rédigé. Ce cahier des charges est disponible en annexes (cf. annexe 2).

➤ **Sélection des items quantifiant la sévérité**

Le choix des items s'est basé sur la littérature scientifique dans le domaine selon la méthode 'revisitée' du panel d'experts. Cette dernière approche nécessite la réunion d'une quinzaine d'experts sur le sujet, débattant et évaluant la pertinence de chaque item de l'outil. Dans notre domaine particulier, seuls quelques experts ont été identifiés au niveau national. Au vu de la difficulté à les réunir, des entretiens téléphoniques individuels ont été organisés.

Six experts au niveau national ont été identifiés et contactés (FK, MS, MB, CA, NG, BF). Les questions posées à ces experts sont rassemblées dans l'**encart 3**.

Encart 3 – questions posées aux experts

« Que considérez vous être une hallucination ? »

« Quels sont les éléments essentiels à prendre en compte chez l'enfant / chez l'adolescent que vous soupçonnez être halluciné ? »

« Quels sont les diagnostics différentiels concernant les hallucinations à inclure absolument dans un outil comme le notre ? »

« Que pouvez vous me dire concernant les autres modalités sensorielles des hallucinations ? »

L'hallucination se révèle être pour la plupart un phénomène plurifactoriel, mobilisant essentiellement les systèmes sensoriels, les modalités extra-auditives étant trop peu explorées en pratique clinique de l'avis de tous. La richesse imaginative fit également l'unanimité avec pour principal diagnostic différentiel le compagnon imaginaire.

Les étiologies neurologiques ont été également un diagnostic différentiel fréquemment abordé. Un certain nombre d'items quantifiant la sévérité a été évoqué au cours de ces entretiens téléphoniques, ceux retenus par le panel d'experts pour notre outil font l'objet de l'**encart 4**.

Encart 4 – items retenus pour quantifier la sévérité du symptôme hallucinatoire précoce

Screening sensoriel : palette sensorielle où l'enfant identifie la modalité concernée par son symptôme

Une fois la modalité sensorielle choisie

Rationalisme : explication que l'enfant donne de son symptôme (s'il provient d'une maladie, d'un agent externe ou si l'enfant ne sait pas)

Conviction : évaluation du degré de réalité alloué au symptôme par l'enfant (s'il existe vraiment ou si l'enfant sait qu'il s'agit de quelque chose d'imaginaire)

Insight : prise de conscience de la nature symptomatique de l'hallucination

Localisation : lieu d'où viendrait l'hallucination (s'il vient de lui ou pas, nature corporelle ou extra-corporelle)

Complexité sensorielle : 3 niveaux de complexité sont proposés pour approfondir chaque modalité sensorielle (pour exemple : au sein de la modalité auditive, sont distingués les bruits, les mélodies et les voix)

Une fois le niveau de complexité choisi au sein de la modalité sensorielle en question

Fréquence d'apparition du symptôme sur la semaine qui vient de passer

Durée d'apparition du symptôme

Intensité à laquelle apparaît le symptôme

Occurrence : à quel moment de la journée apparaît le symptôme (apparaît-il à un moment particulier ou non ?)

Contrôle : quel degré de contrôle peut exercer l'enfant sur son symptôme (peut-il le faire apparaître, disparaître ou le subir-il ?)

Gêne : à quel point l'enfant va être gêné par son symptôme dans la vie de tous les jours

Distress (détresse, stress psychologique) : angoisse générée par le symptôme

Stratégies de coping : mise en place de stratégies d'adaptation pour faire disparaître le symptôme

Une fois sélectionnés, les items et les systèmes de réponse ont été rédigés en donnant un soin particulier à la formulation qui devait être claire, brève, préférentiellement

en langage ‘parlé’ plutôt qu’ ‘écrit’, et qui devait tenir compte du développement des capacités cognitives de l’enfant. Ces items sont disponibles en annexes (Cf. annexe 3).

➤ **Choix des systèmes de réponse**

Les items choisis pour cet outil n’ont pas tous le même système de réponse. Ainsi nous avons intégré :

- des **variables binaires** où l’enfant répondra par oui ou par non (« *As tu déjà entendu des choses que d’autres personnes ne pouvaient entendre ?* » « *S’agit il bien de choses que tu entends sans qu’il y ait forcément de raison et que toi seul peut entendre ?* »). Les réponses « oui » seront donc codées 1 et les réponses « non », 0.



Figure 8 : illustration d’un système de réponse binaire - Feedback

- des **variables catégorielles** où l’enfant choisira la réponse qu’il convient le plus (« *Comment expliques tu ce que tu entends ? C’est peut être une maladie / magique ou surnaturel / quelqu’un qui me veut du mal* », « *D’où vient ce que tu entends ?* »)

Cela vient de l'extérieur de ma tête / cela vient de l'intérieur de ma tête ou de mon corps / je ne sais pas exactement d'où cela vient »)

Le système de réponses pour ces questions se divise en 3 niveaux de sévérité, cotés de 0 à 2 selon une échelle de Likert. La figure 9 illustre ce système de réponse.



Figure 9 : Exemple de système de réponse catégoriel – item « contrôle »

- des *échelles visuelles analogiques*. La figure 10 illustre cette catégorie. Trois niveaux de sévérité sont également distingués, cotés également selon une échelle de Likert de 0 à 2.



Figure 10 : 2 exemples de système de réponse par échelles analogiques visuelles – item « intensité » en haut, et « durée » en bas

Le choix du nombre de modalités de réponse dépend essentiellement du type de population à laquelle nous nous adressons. Le manque d’informativité est parfois prôné lorsque seules 2 ou 3 modalités sont proposées, nous avons pris au contraire le parti de la clarté et de la simplicité (Choquet M, 1999). Ce choix fait partie de nos stratégies d’accroche auprès d’une population pédiatrique. Le tutoiement a été privilégié dans la formulation de consignes, à l’inverse des systèmes de réponses où les propositions sont rédigées à la première personne, permettant à l’enfant de mieux se les approprier.

3.5.3. Développement du module d'évaluation de la sévérité du symptôme

C'est à partir de prototypes très imagés élaborés sur des fichiers power point que l'ingénieur et l'infographiste recrutés sur le projet ont pu conceptualiser le module que nous voulions développer. Les illustrations représentant les scénarios au cours desquels l'enfant répondra aux questions qui lui sont posées en fonction de la modalité sensorielle concernée par son symptôme sont disponibles en annexe (Cf. annexe 4).

3.5.4. Méthode de validation

Le développement de ce module est actuellement terminé, l'étude de validation est donc à ce jour en cours de réalisation au CHRU de Lille. Cette étude a reçu les autorisations médico-réglementaires en 2014.

3.5.4.1.Participants

Soixante enfants âgés de 12 à 18 ans répartis en 2 groupes seront inclus (30 enfants dans chaque groupe) à l'issus de l'étude. Les groupes seront appariés sur le sexe, le diagnostic (ou hypothèse diagnostique) (CIM 10) et le niveau d'éducation. Seule la variable dépendante « hallucination » les différencie. Les données seront anonymisées et resteront confidentielles. Les critères d'inclusion des deux groupes sont les suivants :

Groupe H+

- * Age entre 12 et 18 ans
- * **Présence d'hallucinations**
- * Présentant une hypothèse diagnostique de schizophrénie / de troubles bipolaires
- * Présentant un diagnostic d'épilepsie / de migraines avec aura
- * Acuité visuelle normale (avec ou sans correction)
- * Consentement écrit libre après information complète sur l'étude, son principe et ses bénéfices ;
- * Pour les mineurs, consentement des adolescents et des 2 parents ou du tuteur légal

Groupe H-

- * Age entre 12 et 18 ans
- * **Absence d'hallucinations**
- * Présentant une hypothèse diagnostique de schizophrénie / de troubles bipolaires
- * Présentant un diagnostic d'épilepsie / de migraines avec aura
- * Acuité visuelle normale (avec ou sans correction)
- * Consentement écrit libre après information complète sur l'étude, son principe et ses bénéfices ;
- * pour les mineurs, consentement des adolescents et des 2 parents ou du tuteur légal

Les critères d'exclusion pour les 2 groupes sont les suivants :

- * Participant non francophone,
- * Participant présentant un état psycho-comportemental ne permettant pas sa participation à la recherche (état délirant aigu, déficience intellectuelle avérée grâce aux scores obtenus aux échelles de Wechsler)
- * Refus de participation après information claire et loyale sur l'étude,
- * Refus de signer le consentement,
- * Refus d'être informé d'une hypothèse diagnostique,
- * Non couvert par le régime de sécurité sociale,
- * Participant incapable de consentir, et bénéficiant d'un régime de protection juridique (sous tutelle/curatelle).

3.5.4.2.Procédure

Le module de sévérité sera validé contre 2 gold standard. Le premier gold standard n'est autre que l'entretien clinique où 2 psychiatres experts, indépendamment l'un de l'autre, procéderont à une évaluation clinique (qualitative), leur permettant d'apprécier la présence de symptômes hallucinatoires. L'autre gold standard est une évaluation psychométrique sur

format papier / crayon effectuée par ces mêmes 2 psychiatres fournissant une évaluation quantitative à l'aide de la PANSS ou la Kiddie-PANSS et de l'APSS, permettant aux participants de parler de ce type de symptôme et aux professionnels d'en évaluer la sévérité.

Si les experts tombent d'accord sur les évaluations, le participant poursuit le protocole ; s'ils ne sont pas d'accord, le participant verra un troisième psychiatre expert qui statuera sur les évaluations du symptôme hallucinatoire. Une hypothèse diagnostique sera également posée lors de ce consensus d'experts au moment de l'inclusion, qui, au vu de l'évolution, pourra être confirmée ou réajustée. Ce consensus d'experts permettra d'obtenir la meilleure fidélité inter-juge concernant les évaluations de la présence / absence et de la sévérité des hallucinations.

Le protocole se déroule en 4 visites (V0, 1,2 et 3) :

* **V0** : Chaque patient admis dans l'un des services (pédo-psychiatrie ou neuro-pédiatrie) et remplissant les critères d'inclusion se verra présenter l'étude et proposer sa participation à ce protocole de recherche.

***V1 : Visite d'inclusion** ; l'information et le recueil du consentement écrit, daté et signé s'effectueront lors d'un second entretien avec le patient à l'hôpital Fontan, lorsque celui-ci aura donné son accord de participation. Les versions abrégées des échelles de Wechsler seront administrées pour écarter toute déficience intellectuelle.

***V2 : Passation 1 à 3 jours après V1** ; auront lieu les entretiens avec les psychiatres experts ainsi que la passation du module de sévérité de la MHASC[®]. Le patient sera vu par les pédopsychiatres qui statueront sur la présence/absence d'hallucinations, puis répondra aux questions du module sur la tablette tactile. Les entretiens et la passation de l'outil seront contrebalancés et faites en double aveugle ; c'est à dire que la personne effectuant la

passation du module de sévérité ne sera pas au courant des résultats de l'entretien et vice-versa.

***V3 : Passation 4 semaines après V2 ;** le patient revoit les pédopsychiatres et repasse le questionnaire. A l'issue de cette dernière visite, le patient est automatiquement sorti du protocole.

3.5.4.3. Critères d'évaluation et analyses statistiques

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.2 [SAS Institute Inc., Cary, NC 27513 USA]. Le niveau de signification sera fixé à 5%.

Notre critère d'évaluation principal sera l'*aire sous la courbe ROC* (Receiver Operating Characteristics) du score au module de sévérité afin de mesurer son *pouvoir discriminant* dans le repérage des hallucinations en population pédiatrique. Un intervalle de confiance à 95% de l'aire sous la courbe ROC sera également calculé. La comparaison du score du module de sévérité entre les deux groupes (H-/H+) sera réalisée par un test de Student pour échantillons indépendants. La moyenne et l'intervalle de confiance à 95% du score seront déterminés dans chaque groupe.

Le calcul de l'*indice de Youden* déterminera le seuil maximisant la sensibilité et la spécificité de ce module (distinction H+/H-).

Le *coefficient de corrélation intra-classe* nous permettra d'étudier sa fidélité test-retest. Le lien entre les *scores aux items évaluant les hallucinations à la PANSS (P3), à la Kiddie-PANSS et à l'APSS* et celui au module de sévérité permettra d'étudier la validité externe de ce dernier. Des coefficients de corrélations de Pearson seront calculés.

Enfin, au sein du groupe H+, le lien entre le score au module de sévérité et la classification des symptômes hallucinatoires en 3 niveaux de sévérité effectuée par les psychiatres experts («hallucinations légères», «hallucinations moyennes» et «hallucinations

sévères») sera étudié par un test de Kruskal-Wallis, afin de déterminer le *gradient de sévérité*.

3.6. Étude 6 - Module évaluant la théorie de l'esprit, ToM[©]

3.6.1. Rationnel

➤ Définition

La théorie de l'esprit (TE) fait référence à notre capacité à inférer des états mentaux, des croyances, des désirs et des intentions à nous-mêmes, ainsi qu'à autrui, et de les comprendre (Baron-Cohen *et al*, 1995). Cette fonction cognitive de haut niveau consiste en le décodage et le raisonnement sur les états cognitifs et émotionnels. Elle est essentielle dans la régulation de nos comportements au quotidien en situation d'interaction sociale.

La théorie de l'esprit a fait l'objet de nombreuses études, notamment celles de Flavell *et al* (2004), sur son développement au cours de l'enfance, de Baron-cohen (1985) étudiant ses dysfonctionnements, dans le cadre de l'autisme, et de Frith (1992) dans le cadre de la schizophrénie (Frith, 1992).

➤ Notions de développement et de modularité

Au cours du développement, la TE apparaît progressivement, dès la naissance, via le développement de différents précurseurs que sont : l'attention conjointe, le pointage proto-déclaratif ou encore le jeu symbolique (Flavell *et al* 2004).

Entre un et deux ans, l'enfant prend conscience que les autres peuvent avoir des désirs différents des siens, mais c'est seulement vers 4-5 ans que se développe la **TE de premier ordre**, impliquant la compréhension des états mentaux d'autrui. Ce niveau de représentation implique la compréhension que l'autre peut penser différemment de nous et même se tromper sur la réalité. Vers 6-7 ans, l'enfant acquiert la compréhension qu'une personne peut avoir des croyances sur une autre personne, autrement dit, il développe la **TE de second ordre** (Perner & Wimmer 1985). Enfin, c'est à l'âge pré-pubère (10-11 ans) que

l'enfant commence à appréhender les situations telles que les faux-pas (Baron-Cohen *et al* 1997).

A coté de la sub-division entre TE de premier et second ordre, Coricelli développe une seconde subdivision, basée sur la nature des représentations mentales (Coricelli G, 2005). Il distingue ainsi une **TE cognitive**, consistant en la représentation des connaissances ou des croyances d'autres personnes sur le monde, et une **TE affective**, s'intéressant à la représentation des états émotionnels d'autrui, à leur compréhension et à leur déduction. Cette théorie est notamment étayée par une étude réalisée chez des sujets sains, où l'administration de stimulation magnétique transcrânienne à basse fréquence sur le cortex pré-frontal dorso-latéral droit impactait significativement les capacités de TE cognitive (Kalbe *et al* 2010).

Il convient de rappeler que les capacités de TE sont aussi dépendantes d'autres fonctions cognitives pour être efficaces, telles que les **capacités d'inhibition cognitive et de mémoire de travail**, notamment pour la TE de 2^{ème} ordre. Ainsi, au fur et à mesure de son développement exécutif, l'enfant serait capable d'inhiber sa propre perspective, ainsi que de retenir plusieurs déductions sur une situation sociale, lui permettant de la résoudre (Perner & Lang, 1999).

➤ **TE et hallucinations précoces**

Quelques études se sont intéressées au lien existant entre TE et symptômes psychotiques. Polanczyk *et al.* ont notamment mis en évidence des difficultés spécifiques de TE chez des enfants présentant des symptômes psychotiques (Polanczyk *et al.*, 2010). Dans ce même cadre d'étude, des difficultés de TE ont été mises en lien avec les idées délirantes présentées par des personnes identifiées comme étant à haut risque de transition psychotique (Versmissen *et al.*, 2008). Enfin, Bartels-Velthuis *et al.* mettent en évidence à partir d'un

échantillon de 259 enfants âgés de 12 à 13 ans, la présence non négligeable d'idées délirantes (chez 28% d'entre eux), associée significativement à de faibles capacités de TE (ou mentalisation). Ainsi, *de bonnes capacités de théorie de l'esprit joueraient un rôle « protecteur » face au développement d'idées délirantes secondaires chez des enfants hallucinés d'âge pré-pubère* (Bartels-Velthuis *et al*, 2011).

➤ Outils d'évaluation et leurs écueils

En pratique clinique et en recherche, il existe un certain nombre de tests évaluant la TE, que l'on peut regrouper dans 3 catégories (Duval *et al*, 2011) :

▪ *Tâches d'attribution d'états mentaux et d'intentions*

Les tâches d'attribution sont le plus fréquemment utilisées à partir d'histoires et reposent sur le paradigme de « fausse croyance ». Il existe des fausses croyances de premier (Maxi et les chocolat, Wimmer & Perner, 1983 ; Happé *et al* 1994 ; Frith & Corcoran 1996 ; Sally et Anne, Baron-Cohen *et al* 1985) et de deuxième ordre (Ice-cream story, Wimmer & Perner 1985). Les sous-entendus requièrent la compréhension des intentions réelles d'une personne qui s'exprimerait de manière indirecte (Corcoran *et al* 1995).

▪ *Tâches d'attribution d'états mentaux affectifs*

Elles consistent en la caractérisation de l'émotion exprimée par un visage ou un regard (Eyes test, Baron-Cohen S., 2001)

▪ *Tâches mixtes*

Ces dernières impliquent à la fois les composantes affectives et cognitives. Dans cette catégorie se trouvent *les tâches d'ironie et de sarcasme* où il s'agit de comprendre l'intention ou l'émotion d'une personne qui s'exprime en disant le contraire de ce qu'elle

pense (Happé *et al*, 1993) et **les faux pas** qui consiste en la compréhension qu'une personne peut en blesser une autre accidentellement sur le mode verbal (Baron-Cohen *et al*, 1999).

Le principal écueil dans l'étude de la théorie de l'esprit reste le concept lui-même, plurifactoriel. Les outils disponibles ne permettent l'évaluation que de certains aspects de la cognition, dont la TE, ou ne fournissent qu'une évaluation partielle de cette dernière (Sally et Anne, premier ordre), ou au contraire, évaluent la cognition sociale dans son ensemble (Module de perception sociale, NEPSY II).

Sont disponibles en langue française, le test du regard (Baron-Cohen *et al*, 2001), le test des sous-entendus (Corcoran *et al*, 1995), les histoires étranges (Happé *et al*, 1998) et les faux-pas (Stone *et al*, 1998).

3.6.2. Objectifs

Une fois ce module d'évaluation développé, nous avons pour objectif de **le valider contre gold standard** en regard des différentes qualités métrologiques que sont la fidélité, la validité et la sensibilité, afin qu'il devienne un outil de référence dans l'évaluation de la sévérité des hallucinations précoces.

3.6.3. Méthodologie de développement

➤ Création de l'histoire

Notre tâche s'inspire de celle développée par Wimmer et Perner racontant l'histoire de Mary et John s'intéressant à l'emplacement d'un camion de marchand de glaces (Wimmer & Perner, 1985). Cette tâche évalue principalement le second ordre avec un enchaînement de 4 épisodes au sein d'une même histoire. L'histoire est disponible dans sa version originale en anglais en annexe (Cf. annexe 5).

Nous avons décidé de créer une histoire plus simple conçue pour évaluer à la fois le premier et le second ordre. Deux versions successives de cette tâche ont été créées. Des

réajustements se sont en effet avérés nécessaires suite aux analyses statistiques menées sur la première version. Les *encarts 5 et 6* présentent les grandes lignes de l'histoire. Les modifications nécessaires pour la seconde version sont en rouge dans l'encart 6.

Dans la première version, Lulu ne suivait pas le camion, et l'enfant devait retenir que Max était parti à la maison, que le marchand de glaces était parti à la plage et que Lulu était resté au parc. Cette situation complexe impliquant 3 lieux posait problème lorsque la question Tab1 était posée. L'enfant n'arrivait pas à choisir entre la plage et le parc, puisqu'en réalité il n'y avait pas de mauvaise réponse, Lulu étant au parc et le marchand de glaces à la plage (Cf. figure 11).

Pour plus de clarté et dans l'objectif d'évaluer de manière encore plus précise la TE de 1^{er} ordre, des ajustements ont été fait sur le design, amenant Lulu à quitter également le parc. Dans cette seconde version, l'enfant doit réellement inférer une fausse croyance à Max, qui ne sait pas que Lulu et le camion de glaces sont partis tous les deux du parc. Il se retrouve donc confronté à une bonne et à une mauvaise réponse, par là même à une question mimant les caractéristiques de celle posée dans Sally et Anne, reconnue comme évaluant les capacités de TE de 1^{er} ordre (Baron-Cohen 1985).

Encart 5 - Version 1

Scène 1 - Max et Lulu sont au parc. Un camion de marchand de glaces est également présent. Ils veulent acheter une glace mais ils n'ont pas d'argent. Max décide de repartir à la maison chercher de la monnaie.

Scène 2 – Lulu est seul maintenant au parc et le camion annonce qu'il part vendre ses glaces à la plage.

Scène 3 – Max est sur le pas de sa porte il a récupéré la monnaie.

Question de premier ordre : Où Max pense-t-il retrouver Lulu ?

Scène 4 – De son côté Max croise par hasard le camion de glaces. Il décide d'acheter 2 glaces et se réjouit à l'avance.

Question de second ordre : Pourquoi Max se réjouit-il à l'avance ?

Encart 6 – version 2

Scène 1 - Max et Lulu sont au parc. Un camion de marchand de glaces est également présent. Ils veulent acheter une glace mais ils n'ont pas d'argent. Max décide de repartir à la maison chercher de la monnaie.

Scène 2 – Le camion annonce qu'il part vendre ses glaces à la plage **et Lulu décide de le suivre.**

Scène 3 – Max est sur le pas de sa porte il a récupéré la monnaie.

Question de premier ordre : Où Max pense-t-il retrouver Lulu ?

Questions de mémoire : Où étaient les personnages au début de l'histoire ?

Question de réalité : Où vont maintenant les personnages ?

Scène 4 – Lulu est tout essoufflé à suivre le camion et s'arrête

Scène 5 – De son côté Max croise par hasard le camion de glaces. Il décide d'acheter 2 glaces et se réjouit à l'avance.

Question de second ordre : Pourquoi Max se réjouit-il à l'avance ?

➤ Choix des systèmes de réponses

Le système de réponse à la question « Où Max pense-t-il retrouver Lulu ? » est de nature binaire, codée 1 ou 0. L'enfant a le choix entre « à la plage » ou « au parc ».



Figure 11 : illustration du système de réponse binaire

Le système de réponse pour la seconde question « *Pourquoi Max se réjouit-il à l'avance ?* » est de nature catégorielle. L'enfant est face à 4 propositions de réponses :

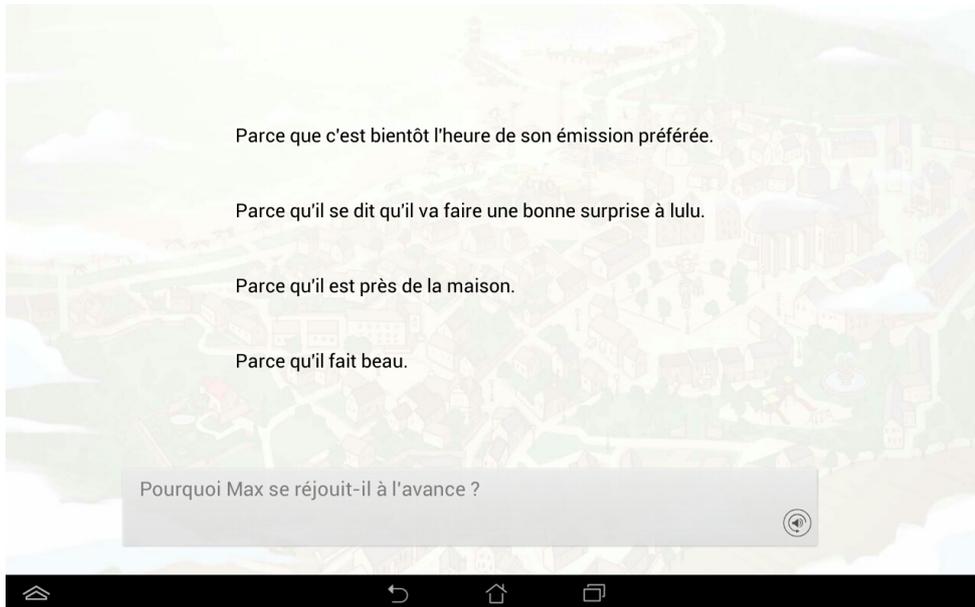


Figure 12 : illustration du système de réponse multiple

➤ Développement de ToM[®]

Les décors de l'histoire sont originaux et ont été créés par l'infographiste-designer recruté sur le projet et financé via une bourse de la fondation Deniker. Aucun prototype n'avait été réalisé concernant les visuels. Seule l'histoire avait été scénarisée sur la base de celle de Wimmer et Perner (1985).

Les illustrations de la dernière version de l'histoire sont disponibles en annexe (Cf. annexe 6).

➤ Passation du module TOM[®]

Comme pour tous les modules composant la MHASC[®] l'enfant est seul face à la tablette. Après une mise route du module ToM[®] par le professionnel, l'enfant est tout de suite immergé dans l'histoire de Tom, Lulu et du marchand de glaces.

La passation est très brève (2') et s'articule en deux questions conçues au départ pour évaluer la TE de premier et second ordre.

3.6.4. Méthode de validation

3.6.4.1. Participants

Cent-vingt enfants tout venant âgés de 4 à 9 ans et 11 mois sont à ce jour inclus dans cette étude de validation. Quatre-vingt quinze ont été inclus pour l'étude de validation de la première version de ToM[®], et 25 pour la seconde version.

Les enfants inclus dans cette étude l'ont été sur la base du volontariat. Les critères d'inclusion dans cette étude de validation étaient l'âge entre 4 et 9 ans 11 mois, et des capacités d'inhibition et de mémoire de travail dans les normes.

Les **tableaux 4 et 5** résument les caractéristiques épidémiologiques de nos 2 échantillons.

Version 1				
Echantillon	N	Agés moyens en mois (ET)	Nombre de lecteurs	Score d'interférence global (ET)
	95	77,36 (17,85)	48	0,502 (0,646)
Filles	40	78,45 (18,16)	22	0,551 (0,578)
Garçons	55	76,56 (17,73)	26	0,467 (0,695)

Tableau 4 : données épidémiologiques des participants à la version 1

Version 2				
Echantillon	N	Agés moyens en mois (ET)	Nombre de lecteurs	Score d'interférence global (ET)
	25	80,04 (18,49)	14	0,06 (0,840)
Filles	11	74,18 (18,94)	4	-0,012 (0,612)
Garçons	14	84,64 (17,41)	10	0,116 (1,029)

Tableau 5 : données épidémiologiques des participants à la version 2

3.6.4.2.Procédure

Nous avons choisi de valider notre outil contre des gold standard utilisés en pratique clinique. Afin de valider les deux questions de notre outil conçues dans l'objectif initial d'évaluer la TE de premier et de second ordre, nous avons sélectionné le test de Sally et Anne (Baron-Cohen et al 1985) évaluant la TE de premier ordre, ainsi que le module de perception sociale de la NEPSY II (Korkman et al 2007) évaluant un panel d'habiletés sociales. Au sein de cette dernière, les questions 1, 6, 8 ont été identifiées comme évaluant la TE de premier ordre, et les questions 2 et 14, comme évaluant la TE de second ordre. Le détail de ces questions est disponible en annexes (cf. annexe 6).

3.6.4.3.Matériel utilisé

Des feuilles standardisées ont été créées pour y remplir les informations concernant chaque participant et ses réponses aux tests psychométriques classiques. Les données de tous les participants sont anonymisées.

Des tests neuropsychologiques évaluant les capacités de mémoire de travail et d'inhibition cognitive ont été administrés en plus des tests évaluant la TE et de la passation de la tablette.

Le *Day/Night* permet d'évaluer les capacités d'inhibition cognitive chez les enfants de 4 à 7 ans 5 mois. Le test est composé de 16 cartes, 8 soleils et 8 lunes rangées dans un ordre précis. Composé d'une partie contrôle où l'enfant doit dire 'nuit' quand une lune lui est présentée et 'jour' quand un soleil lui est montré, et d'une partie expérimentale, où l'enfant doit dire l'inverse de ce qu'il voit. C'est le nombre de bonnes réponses dans cette seconde partie, testant l'inhibition, qui est comptabilisé (/16). Une note Z de ce score brut est ensuite calculée à partir de données normatives (Gerstadt *et al*, 1994).

Les capacités d'inhibition des enfants âgés de 7 ans et 6 mois et plus étaient évaluées à l'aide du test de *Stroop*. Constitué de 4 étapes pour chacune desquelles l'enfant doit lire ou identifier une couleur en 45 secondes, le stroop permet également de calculer un score d'interférence.

Le *subtest de mémoire des chiffres de la WAIS III* permet d'évaluer les capacités en mémoire à court terme (répétition de chiffres à l'endroit) et en mémoire de travail (répétition de chiffres à l'envers) à partir de 6 ans.

Le test de *Sally et Anne* permet d'évaluer la théorie de l'esprit de premier ordre via l'histoire de 2 petites filles (Cf. annexe 7).

Le *module de perception sociale de la NEPSY II* permet d'évaluer la cognition sociale dans son ensemble. La NEPSY II permet d'évaluer le développement neuropsychologique de l'enfant évaluant 5 grands domaines : l'attention et les fonctions exécutives, le langage, la mémoire des apprentissages, les fonctions sensorimotrices, les traitements visuo-spatiaux.

3.6.4.4. Déroulement des passations

Les passations se passaient dans un endroit calme, si possible en l'absence des parents. Les tâches d'inhibition et de mémoire de travail étaient passées en premier, puis les passations de la tablette, de Sally et Anne et du module de perception sociale effectuées de manière randomisées.

3.6.4.5. Analyses statistiques

Les résultats aux tâches de théorie de l'esprit sont de nature dichotomique. Ainsi, *un test de Cochran* a été utilisé pour comparer les différentes distributions de fréquences au sein de notre échantillon. D'une part pour la TE de premier ordre en comparant les

distributions de la première question de la tablette (Tab1), de Sally et Anne (SA), des questions Q1, Q6 et Q8 de la NEPSY II ; d'autre part pour la TE de second ordre en comparant les distributions de la deuxième question de la tablette (Tab2), des questions Q2 et Q14 de la NEPSY II (Cf. Annexe 8).

Le *test de Mc Nemar* a été utilisé pour comparer les 2 questions de la tablette entre elles. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

3.6.4.6.Résultats Préliminaires

➤ Version 1

La comparaison des distributions de notre échantillon pour la TE de premier ordre (Tab1, SA, Q1, Q6, Q8) a révélé des distributions significativement différentes ($Q = 145,89$; $dl = 4$; $p < .00$). De même pour la comparaison des seules distributions SA, Q8 et tab1 ($Q = 28,30$; $dl = 2$; $p < .00$).

La comparaison des distributions de notre échantillon pour la TE de second ordre (Tab2, Q2, Q14) a révélé des distributions significativement différentes ($Q = 121,50$; $dl = 2$; $p < .00$).

Les fréquences de réussite de Tab1 et Tab2 s'élèvent respectivement à 47,3% et à 70,5%. La comparaison des distribution entre Tab1 et Tab2 a révélé des différences significatives ($X^2(1ddl) = 11,61$; $p = .0007$). Enfin, les calculs de la sensibilité et de la spécificité pour Tab 1 ont révélé des valeurs de 75% et de 60% respectivement. Les VPP et VPN sont respectivement de 33% et 90%.

➤ Version 2

La comparaison des distributions de notre échantillon pour la TE de premier ordre (Tab1, SA, Q1, Q6, Q8) a révélé des distributions significativement différentes ($Q = 13,02$;

dl = 4 ; $p < .01$). En revanche la comparaison des seules distributions Tab1, Q8 et SA n'a pas révélé de différence significative ($Q = .15$; $dl = 2$; $p < .925$).

Enfin, la comparaison des distributions de notre échantillon pour la TE de second ordre (Tab2, Q2, Q14) a révélé des distributions significativement différentes ($Q = 22,84$; $dl = 2$; $p < .00$).

Les fréquences de réussite de Tab1 et Tab2 s'élèvent respectivement à 44% et à 72%. La comparaison des distributions entre Tab1 et Tab2 a révélé des différences significatives ($X^2(1ddl) = 4$; $p = .0455$) (mais une condition d'application n'est pas respectée du fait de la taille de l'échantillon au moment où je termine la rédaction de la thèse). Enfin, les calculs de la sensibilité et de la spécificité pour Tab 1 ont révélé des valeurs de 72% et de 78% respectivement. Les VPP et VPN sont également de 72% et de 78% respectivement.

3.6.4.7. Discussion préliminaire

Notre étude avait pour objectif de valider le module ToM[®] développé au sein de la MHASC[®]. Deux versions de cette application ont été développées, la seconde présentant principalement des ajustements au niveau de la première question (Tab1).

L'analyse de comparaison des distributions Tab1, SA et Q8, définies sur les mêmes modalités (choix binaire de réponse) n'a révélé aucune différence significative, malgré le petit échantillon. Ces résultats peuvent suggérer que les performances se comportent de la même manière, ou que les enfants se comportent de la même manière quelle que soit la question posée.

Il est bien entendu de mise de rester prudent quant à l'interprétation de nos résultats, au vu du faible effectif recruté à ce jour pour la validation de la version 2. Cependant, il nous est possible de supposer que Tab1 évaluerait effectivement la TE de 1^{er} ordre.

Nos résultats concernant Tab2, conçue pour évaluer la TE de 2^{ème} ordre, sont en revanche plus discutables. L'analyse de comparaison des distributions Tab2, Q2 et Q14 révèle des différences significatives entre ces distributions, suggérant que les performances ne se comportent pas de la même manière, voire même qu'elles n'évaluent pas les mêmes choses. Encore une fois la prudence est de mise ici, au vu du faible échantillon et surtout au vu de l'absence de gold standard évaluant la TE de 2^{ème} ordre.

Par ailleurs, au vu des pourcentages de réussite de Tab1 et Tab2, quelle que soit la version, il est à l'heure actuelle difficile de statuer sur les processus de mentalisation mobilisés pour cette seconde question. Il semble en effet que les enfants, quel que soit leur âge et quelle que soit la version, réussissent plus fréquemment Tab2 que Tab1, ce qui n'est pas logique au vu des connaissances développementales abordées dans la section 3.6.1.

Ici encore, le faible échantillon d'enfants recrutés pour cette version 2 pourrait expliquer ce type de résultat. Néanmoins une autre hypothèse serait que les enfants utiliseraient une stratégie alternative pour répondre à la question, comme par exemple se projeter sur un personnage de l'histoire et n'effectueraient alors qu'une inférence de premier ordre. Cependant, cette hypothèse supposerait des fréquences de réussite similaires entre Tab1 et Tab2. De surcroît, l'analyse de comparaison de Tab1 et Tab2 révèle une différence significative entre les deux distributions, laissant supposer que deux processus bien différents sont évalués.

Une autre hypothèse pourrait corroborer ces résultats préliminaires. Coricelli et al (2005) ont supposé l'existence d'une TE cognitive et d'une TE affective, cette dernière se développant plus précocement en cas de développement normal. Nos résultats pourraient alors s'expliquer en ces termes, Tab2 étant plus fréquemment réussie que Tab1 quel que soit l'âge du fait de la mobilisation préférentielle de la TE affective.

Il est nécessaire maintenant d'augmenter le nombre d'inclusions pour la validation de cette seconde version, afin de pouvoir confirmer ou infirmer les pistes de réflexion évoquées.

Partie IV – Stratégies thérapeutiques face à l'hallucination précoce

4.1. Rationnel

4.1.1. Interventions classiques

4.1.1.1. Les psychothérapies

En dehors de tout contexte étiologique, les psychothérapies sont à l'heure actuelle les prises en charge de première intention en population pédiatrique.

4.1.1.1.1. Éducation thérapeutique au patient (ETP)

➤ Définition et principe

L'ETP est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une technique individuelle ou groupale ayant pour principal objectif d'*aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique*. L'ETP s'adresse également aux proches du patient, afin que tous comprennent la maladie, les traitements, collaborent ensemble et que chacun assume ses responsabilités dans la prise en charge. L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

Elle fait partie intégrante de la prise en charge du patient si elle est réellement complémentaire et indissociable des traitements et des soins et si elle tient compte des besoins spécifiques, des priorités et des vulnérabilités psychosociales du patient.

L'ETP s'adresse à toute personne (enfants, adolescents, adultes) présentant un trouble chronique, quel que soit son âge et le stade de la maladie sous-jacente. Les difficultés d'apprentissage, le statut socio-économique, le niveau culturel et d'éducation n'interfèrent pas à priori dans la mise en place de l'ETP. Ce type de prise en charge nécessite un suivi régulier afin que les compétences acquises par le patient lui soient le plus profitables tout au long de sa vie.

➤ **Spécificités de l'ETP en population pédiatrique**

L'ETP en population pédiatrique s'est principalement développée pour le diabète et l'asthme, puis s'est étendue à d'autres pathologies chroniques, telles que les allergies alimentaires, la mucoviscidose, l'hémophilie, la drépanocytose ou encore le cancer. Afin d'être pertinente, L'ETP chez l'enfant doit présenter trois grandes particularités.

Premièrement, le contexte doit être diversifié et stimulant. Des séjours hors les murs de l'hôpital en présence de soignants-éducateurs sont régulièrement organisés (ex : stages de voile pour les enfants asthmatiques). Deuxièmement les programmes pédiatriques d'ETP doivent s'adapter au développement des capacités motrices, cognitives et psycho-affectives de l'enfant et de l'adolescent. Plusieurs versions d'un même programme sont généralement disponibles en fonction de l'âge. Enfin troisièmement, l'ETP en population pédiatrique intègre l'entourage de l'enfant au sens large, notamment en cas de maladie grave, où des procédures particulières ou des techniques de réassurance doivent être apprises. Ainsi les éducateurs font un premier transfert de compétences aux parents, qui à leur tour transmettent les gestes et paroles adéquates à la fratrie, aux grands-parents, aux enseignants, à la nourrice. Une grande partie de l'activité d'ETP concerne donc les parents, pour lesquels une gestion des affects et du stress est nécessaire (Le Rhun *et al* 2013).

➤ **Une ETP pour les hallucinations précoces ?**

L'ETP a été appliquée jusqu'à maintenant aux pathologies chroniques et non spécifiquement à des symptômes, tels que les hallucinations. Comme nous l'avons vu, les hallucinations en population pédiatrique peuvent se résoudre spontanément. Quelle que soit l'évolution du symptôme, il serait donc pertinent de développer un programme d'ETP propre aux hallucinations, ne serait que parce qu'il s'agit d'un symptôme face auquel il est nécessaire de développer des stratégies d'adaptation. L'ETP pourrait également jouer un

rôle important de vecteur d'informations permettant une meilleure compréhension ainsi qu'une déstigmatisation de ces expériences.

4.1.1.1.2. Remédiation cognitive (RC)

➤ Définition et principe

La RC consiste en *l'entraînement des fonctions cognitives afin de diminuer les déficits cognitifs ou de pallier leurs conséquences par le développement de compétences alternatives* (Franck N., 2012). L'objectif de la remédiation cognitive est centré sur la réinsertion sociale ou professionnelle en s'appuyant sur un intermédiaire concret, les performances cognitives. Ce type de thérapie est en pleine expansion du fait du rôle prépondérant des fonctions cognitives au quotidien.

Les cibles de la RC concernent tant la cognition froide (attention, mémoire, langage, fonctions exécutives) que la cognition sociale (habiletés sociales, métacognition). Elle n'est pas en concurrence avec les traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques, mais est plutôt destinée à compléter leurs effets. Son action vise principalement les processus sous-tendant le contenu des pensées.

En pratique clinique, la RC s'applique en grande partie dans le domaine de la psychiatrie. La majorité des programmes développés vise les patients adultes souffrant de schizophrénie, pathologie pour laquelle les troubles cognitifs observés sont très hétérogènes (CRT, RECOS, REHACOM, IPT, TomREMEDI, GAÏA...).

➤ **RC chez l'enfant**

La RC chez l'enfant va principalement cibler les troubles des apprentissages, en particulier le Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (ie. TDAH; Catale & Meulemans, 2013). Chez l'adolescent, il s'agira majoritairement d'une prise en charge de

premiers épisodes psychotiques (Franck N., 2012) et des troubles du comportement alimentaire (Ash *et al* 2014).

➤ **RC pour les hallucinations**

Favrod et al. ont réalisé une étude pilote de validation d'une technique de remédiation cognitive des hallucinations (Favrod *et al* 2006). Leur stratégie consistait en un *entraînement des capacités de mémoire de source* chez un patient souffrant de schizophrénie et présentant des hallucinations acoustico-verbales. La tâche utilisée pour l'évaluation initiale et la remédiation, consistait en la présentation orale d'un nom de catégorie de mots, puis par la présentation de 3 mots appartenant à cette catégorie, l'un dit à l'oral, le second dessiné et le troisième écrit. Le patient devait également produire un mot de son choix appartenant à cette même catégorie. Enfin un mot nouveau (distracteur) était inséré au moment de la reconnaissance des différentes sources de chacun des mots. Cette procédure a été répétée pour 10 catégories de mots.

Après 6 heures d'entraînement réparties sur 11 semaines, les auteurs ont constaté une amélioration des performances en mémoire de source, une diminution de la sévérité (intensité et fréquence) des symptômes, mais également une durée d'effet plutôt satisfaisante (ie. 1 mois pour les performances cognitives et jusqu'à 1 an pour les symptômes hallucinatoires, Favrod *et al* 2006).

L'*entraînement des capacités attentionnelles* a également été employé comme stratégie de remédiation cognitive des hallucinations auditives (Valmaggia *et al* 2007 ; Welles A., 2007). Valmaggia *et al* ont par exemple publié une étude de cas chez un patient souffrant de schizophrénie avec hallucinations résistantes. Cet entraînement est basé sur le *self-regulatory Executive Function model* (S-REF), postulant un dysfonctionnement attentionnel à l'origine des hallucinations. Le sujet serait trop centré sur lui-même, ses pensées et ses

ruminations, l'amenant à halluciner. Cet entraînement visait principalement les capacités d'attention sélective et divisée, puisqu'il s'agissait pour le patient de se décentrer progressivement de ses voix en se concentrant de plus en plus sur les sons extérieurs (Valmaggia *et al* 2007).

A ce jour, aucun programme de remédiation ni aucune étude ne se sont spécifiquement intéressés aux hallucinations en population pédiatrique.

4.1.1.1.3. Thérapies émotionnelles, cognitives et comportementales (TECC)

➤ Principe

Les TECC visent la modification des émotions, croyances et comportements dysfonctionnels via des techniques telles que la restructuration cognitive, la relaxation, le jeu de rôle, la décentration ou encore les situations d'exposition. Elles ne s'intéressent pas à l'origine du trouble mais plutôt aux facteurs qui maintiennent ce trouble.

Ce type de prise en charge est très en vogue à l'heure actuelle notamment du fait de son caractère concret et bref. Les TECC s'attaquent aux troubles « ici et maintenant ». Un certain nombre de contextes étiologiques peuvent être pris en charge de manière efficace par ce type de thérapie, comme la dépression, les troubles bipolaires (Docteur *et al*, 2007) ou encore la lombalgie (Laroche & Jammet, 2010).

➤ TECC pour les hallucinations

Ce type de thérapie a été instauré dans le cadre de la prise en charge des hallucinations auditives résistantes à la fin des années 1990, avec pour objectif principal la diminution de la sévérité du symptôme. Pour ce faire, l'idée est d'agir sur les pensées dysfonctionnelles trop rigides amenant le sujet halluciné à développer des idées délirantes. Sont également

visées les émotions ressenties telles que l'anxiété et la dépression généralement associées aux symptômes psychotiques résistants (TARRIER, 1987).

La prise en charge TECC des symptômes hallucinatoires résistants s'est montrée plus efficace dans la diminution de la sévérité du symptôme comparativement à une prise en charge classique (i.e. thérapie de soutien) (Gould *et al* 2001), il en va de même lorsqu'elles sont associées à un entraînement des habiletés sociales (Pinto *et al* 1999) ou à un traitement pharmacologique (Turkington *et al*, 2004). Cette efficacité est non seulement significative mais également durable, de 9 mois (Kuipers *et al* 1998 ; Sensky *et al* 2000 ; TARRIER *et al* 2001), à 18 mois (Kuipers *et al* 1997) (Favrod *et al* 2004 ; Monestes *et al* 2005).

La prise en charge TECC permettrait également de réduire la conviction délirante associée et le stress psychologique généré par les hallucinations auditives (Chadwick *et al* 2000 ; Kuipers *et al* 1998). Cette approche permet par ailleurs d'améliorer le sentiment de contrôle sur l'hallucination (Wykes *et al* 1999) et l'estime de soi, diminuant ainsi les affects dépressifs. Les différentes techniques utilisées favoriseraient aussi le développement de stratégies d'adaptation, dont découlerait une amélioration du fonctionnement social (Wykes *et al* 2005). Ces effets ont été constatés notamment lors de prises en charge groupales (Gledhill *et al* 1998). Enfin, dans une étude pilote, Pinkham *et al* (2004) démontrent que ces effets se retrouvent également chez des patients hospitalisés et présentant une symptomatologie plus sévère, les premières études sur le sujet n'incluant généralement que des patients pris en charge de manière ambulatoire.

L'efficacité des TECC sur les hallucinations résistantes serait principalement associée à la modification des convictions délirantes. En apprenant à générer des hypothèses alternatives sur la survenue et la nature du symptôme hallucinatoire, le patient gagnerait en « flexibilité cognitive » (Garety *et al* 1997).

Des recommandations cliniques dans l'utilisation des TCC en association avec un traitement antipsychotique auprès de patients avec diagnostic de schizophrénie ont été publiées et éditées par le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE, 2002).

➤ **Thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT)**

La thérapie cognitive d'acceptation et d'engagement a été introduite dans le cadre de la prise en charge des symptômes positifs dans la schizophrénie par Bach *et al* (2002). Elle consiste en l'acceptation des symptômes hallucinatoires, des ressentis et des pensées intérieures. Dans leur étude, Bach *et al.* mettent en évidence une action indirecte de la thérapie sur les symptômes, puisque les résultats consistent principalement en la diminution du degré de croyances dans le contenu de leurs hallucinations et de leurs convictions délirantes. Par ailleurs le taux de réhospitalisation de ces patients comparativement à un groupe recevant un traitement habituel, avait diminué de moitié. Une autre étude de Gaudio *et al* (2006) a mis en évidence une amélioration du fonctionnement social et global, ainsi qu'une diminution des répercussions émotionnelles des symptômes. Ce type de prise en charge n'a par contre pas montré d'impact direct sur les caractéristiques des symptômes hallucinatoires, notamment leur fréquence ou leur intensité.

➤ **Thérapie par la pleine conscience**

Cette prise en charge correspond à l'utilisation de techniques de méditation issues du bouddhisme dans un but thérapeutique. Elle est dénuée de toutes implications métaphysiques ou religieuses. Cette thérapie est définie comme la capacité à « diriger son attention d'une certaine manière : délibérément au moment voulu, sans jugement de valeur » et afin de devenir pleinement conscient de ses expériences.

Plusieurs études se sont intéressées à cette technique dans le cadre des symptômes positifs de la schizophrénie. L'objectif principal est de changer de point de vue par rapport à ses symptômes, voire même par rapport à la pathologie sous-jacente (e.g schizophrénie).

Abba *et al* (2008) proposent un modèle de changement et définissent trois étapes pour y arriver :

1. apprendre à se centrer consciemment sur les symptômes psychotiques
2. permettre aux symptômes d'aller et venir sans réagir
3. récupérer du pouvoir grâce à l'acceptation de la psychose et de soi

Suivant ce modèle, Bardy-Linder *et al* (2013) proposent dans leur étude à 5 patients souffrant de schizophrénie avec symptômes psychotiques résistants un entraînement sur 8 séances à la pratique de la pleine conscience. Les résultats sont positifs avec des patients se situant pour la plupart entre la 1^{ère} et la 2^{ème} étape.

➤ **TECC, ACT et mind fullness chez l'enfant**

Aucune étude spécifique pour l'enfant halluciné n'a été réalisée, même si les symptômes hallucinatoires constituent une indication pour ces types de prise en charge.

En population pédiatrique, quelques particularités devront agrémenter la prise en charge, notamment l'aspect ludique afin de motiver un enfant qui n'est pas forcément conscient du trouble ou en demande de changement. Les objectifs seront de faire quelques apprentissages faciles tels que la flexibilité cognitive et la généralisation rapide. Un aspect important est également d'inclure les parents dans la prise en charge.

4.1.1.1.4. Un programme intégré : le HIT

Le programme HIT (*Hallucination Integrative Treatment* ; Jenner JA, 2004) a la particularité d'intégrer à la fois l'éducation thérapeutique, la pharmacologie, la thérapie cognitive, l'entraînement au développement de stratégie d'adaptation (coping), la remédiation cognitive, tout en incluant un travail avec les familles. Il s'agit d'un programme visant précisément les hallucinations auditives résistantes consistant en 20 heures de programme étalées sur 9 à 12 mois.

Les principaux résultats sur ce programme mettent en évidence un impact significatif sur le 'distress' psychologique et le fardeau des aidants, et une tendance pour la durée, la fréquence et le contrôle (Jenner *et al* 2004).

4.1.1.2.La pharmacologie

Dans le cadre des hallucinations et d'un point de vue physiologique, les antipsychotiques sont supposés agir sur les voies dopaminergiques, notamment en régulant l'hyperdopaminergie mésolimbique supposée à l'origine des symptômes positifs. Ils bloqueraient les récepteurs à la dopamine, notamment les récepteurs D2. Les AP plus récents (dits de seconde génération) auraient également une action sur les récepteurs sérotoninergiques.

D'un point de vue clinique, ils ont un effet direct sur les émotions ressenties, en diminuant leur intensité, tranquilisant ainsi la personne concernée. Ils provoquent également un ralentissement psychique des fonctions imaginatives et intuitives.

Par ailleurs ces traitements ne sont pas sans causer d'effets indésirables, notamment neurologiques (syndrome extra-pyramidaux, dyskinésies précoces ou tardives invalidantes, abaissement du seuil épileptogène), cardiovasculaires (allongement du segment QT à

l'électrocardiogramme) et métaboliques (hyperprolactinémie responsable d'une impuissance réversible chez l'homme et d'une aménorrhée/galatorrhée chez la femme/ prise de poids/ le développement d'un diabète de type II). Une sécheresse buccale est également fréquemment rapportée par effet muscarinique.

4.2. Problématique des thérapeutiques classiques face à l'hallucination précoce

La psychothérapie, proposée en première intention en dehors de tout cadre étiologique, n'est pas sans poser problème. Certains enfants ou adolescents peuvent se montrer réticents ou peu réceptifs à ce type de prise en charge, nécessitant un suivi rigoureux et un certain état motivationnel (Prochaska *et al* 1982). Les programmes intégrés tels que le HIT ne sont pas disponibles à l'heure actuelle en français.

La pharmacologie pédiatrique est quant à elle adaptée en cas de diagnostic étiologique posé (antipsychotique en cas de schizophrénie à début précoce, antidépresseur en cas de syndrome dépressif majeur, oxybate de sodium en cas de narcolepsie/cataplexie...). Malgré l'efficacité de ces molécules dans un grand nombre de cas, il s'avère néanmoins que 25 à 30% des patients souffrant de schizophrénie présentent des symptômes hallucinatoires résiduels résistants. La résistance est définie lorsque deux traitements antipsychotiques bien conduits sur 8 semaines n'ont pas eu d'effet (ou insuffisants) sur les hallucinations.

Un autre type de prise en charge peut alors être proposée, non invasive et peu stigmatisante, les techniques de neuromodulation. Comme toute prise en charge rééducative, elles reposent sur le principe de la plasticité cérébrale.

4.3. Stratégie d'intervention face à l'hallucination précoce

Deux techniques innovantes non invasives sont à l'heure actuelle utilisées dans le domaine de la psychiatrie afin de fournir un effet complémentaire aux traitements déjà proposés dans un certain nombre d'étiologies. La stimulation transcrânienne à courant direct sera rapidement abordée, afin que nous nous concentrons sur la stimulation magnétique transcrânienne répétée.

4.3.1. Stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS)

La tDCS permet de moduler l'excitabilité corticale via l'induction d'un courant électrique entre deux électrodes (une anode excitatrice et une cathode inhibitrice), positionnées sur le crâne en fonction des régions à moduler. La stimulation peut être soit bilatérale (1 électrode sur chaque hémisphère) ou unilatérale (2 électrodes sur le même hémisphère), et une condition placebo est réalisable.

La tDCS est simple d'utilisation, non invasive, et peu coûteuse. Cependant du fait de son imprécision, les résultats sont difficilement imputables aux régions spécifiquement stimulées. Par ailleurs, les sujets porteurs d'un pacemaker ou d'un objet métallique implanté dans le cerveau sont systématiquement exclus et peu d'études permettent d'apprécier la durée d'efficacité du traitement. Malgré tout la tDCS semble être bien tolérée si les conditions de sécurité et les normes d'utilisation respectées.

Ce type d'intervention peut entre autres s'appliquer dans le cadre de la prise en charge de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (Nardone *et al*, 2012), mais également d'aphasie (Volpato *et al*, 2013) ou de dépression (Nitsche *et al*, 2009).

La tDCS a également été utilisée dans le traitement des hallucinations pharmaco-résistantes (Brunelin *et al*, 2012 ; Shiozawa *et al*, 2013 ; Shivakumar *et al*, 2013). Dans

cette perspective, Brunelin *et al* ont appliqués une stimulation inhibitrice (cathode) sur les zones temporo-pariétales et excitatrices (anodes) sur le cortex préfrontal dorsolatéral. Une diminution de la sévérité des hallucinations (comparativement au groupe placebo), a été mise en évidence. Ces effets étaient non seulement significatifs mais durables, jusqu'à 3 mois (Brunelin *et al* 2012).

En revanche aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant avec cette technique.

4.3.2. Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

➤ Principe d'action

Tout comme la tDCS, la SMT appliquée de manière répétée permet de moduler l'activité neuronale via l'induction d'un champ magnétique, grâce à l'application d'une bobine sur une zone précise du scalp pour un temps plus ou moins court. A la différence de la tDCS, la TMS ne cible qu'une zone focale, soit de manière excitatrice soit inhibitrice. Il convient cependant de noter que les effets de cette stimulation focale sont observables à distance, reflétant le réseau de connectivité fonctionnelle de la cible (Siebner *et al* 2003).

Le champ magnétique traversant la boîte crânienne ne se modifie pas, à l'instar des tissus cérébraux, qui le transforment en un courant électrique dit secondaire. C'est ce dernier qui crée une dépolarisation des neurones et produit un potentiel d'action, inhibiteur ou facilitateur en fonction de la fréquence de stimulation.

➤ Historique de la technique

Appliquée pour la première fois en 1985 sur le cortex moteur humain par Anthony Barker via un appareillage permettant une utilisation pratique, la SMT fut ensuite appliquée sur les cortex visuel, somato-sensoriel et auditif, afin d'établir des relations causales entre cerveau et comportement. Ainsi, la perturbation de certaines fonctions cognitives,

comportementales ou sensorielles a permis de mettre ces dernières en lien avec les zones stimulées.

Wilder G. Penfield avait déjà pu mettre en évidence certaines spécificités cérébrales via la stimulation électrique de différents points du cortex chez des patients épileptiques restés conscients pendant l'opération. Il avait ainsi pu cartographier de façon précise les différentes fonctions motrices et sensorielles et avait pu mettre au point avec Theodore Brown Rasmussen en 1950, les Homoncules moteur et sensitif. Penfield avait également mis en évidence, chez ces mêmes patients, des évocations d'odeurs et de musique, ainsi que des reviviscences mnésiques en réponse à des stimulations électriques temporales. Ayant pour principal avantage de pouvoir interférer de manière non invasive, indolore et complètement réversible avec l'activité cérébrale, la TMS a donc été utilisée de prime abord dans le cadre d'investigations neurophysiologiques afin de cartographier de manière non invasive les différentes régions cérébrales. Ces cartographies peuvent s'effectuer de manière passive ou active (réalisation d'une tâche cognitive durant la stimulation).

Par la suite, s'est rapidement révélé le potentiel thérapeutique de la SMT répétée, grâce aux avancées techniques, telles que l'apparition de nouvelles bobines, en particulier les bobines en 8, permettant de focaliser le champ magnétique, ainsi que le développement des systèmes de refroidissement permettant d'augmenter le nombre de trains de stimulations répétées lors d'une même séance. Dans le cadre thérapeutique tout l'intérêt est de produire un effet durable. C'est justement la répétition périodique de séances de stimulation, séparées habituellement de moins de 24 heures, avec le même pattern d'action (inhibition ou excitation), qui va permettre de générer des effets à long terme sur le modèle de la dépression à long-terme et de la potentialisation à long terme respectivement.

➤ **Principaux paramètres d'application**

* *la fréquence de stimulation* : nombre d'impulsions par seconde. Sont distinguées les hautes (> 5 Hz, potentiel d'action facilitateur), des basses fréquences (< 1 Hz, potentiel d'action inhibiteur) ;

* *le seuil moteur* : représente l'énergie minimale nécessaire au déclenchement d'un potentiel évoqué moteur. Quantifier ce seuil moteur est une étape primordiale pour délivrer un champ magnétique suffisant à la dépolarisation des neurones sans pour autant provoquer une crise comitiale (étape de titration).

* *la cible cérébrale à stimuler et le nombre et la durée des sessions de stimulation* : dépendants de l'objectif de la stimulation et du cadre étiologique sous-jacent (ie. physiopathologique).

* *le nombre et la durée d'un train* : période exprimée en secondes durant laquelle est délivrée une série d'impulsions.

➤ **Effets indésirables de la SMT**

La SMT est actuellement reconnue comme une technique indolore et peu invasive pour l'homme. Cependant, comme toute technique médicale, quelques effets indésirables sont rapportés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont directement en lien avec l'utilisation de ce type de matériel, puisque la SMT s'accompagne d'un bref cliquetis qui est entendu tout au long de la passation, malgré l'utilisation d'un casque ou de bouchons d'oreilles. La SMT peut également générer une légère sensation de tapotements sur le scalp à l'endroit de la stimulation, à l'origine parfois de douleurs locales. Ces deux artéfacts, plus ou moins bien tolérés, sont malheureusement difficilement contrôlables. Ils s'avèrent problématiques

notamment quand le participant est amené à se concentrer pour réaliser une tâche cognitive pendant les stimulations.

Des effets indésirables psychiatriques sont parfois rapportés, tels que l'induction d'état maniaque (*virage thymique*) en particulier chez des patients souffrant de troubles bipolaires et traités pour dépression pharmaco-résistante (Erfurth *et al* 2000). Des études de cas rapportent également l'induction d'idéations suicidaires (O'Reardon *et al* 2007) ou d'idées délirantes (Zwanzger *et al* 2002), mais ces effets sont rares.

Enfin, des effets secondaires neurologiques ont également été observés, tels que des *céphalées de tension* qui concerneraient 20 à 25% des patients traités par rTMS (Machii *et al* 2006), et l'*épilepsie*, qui paradoxalement se révèle être un risque sérieux tout en restant exceptionnel si les contre-indications à la rTMS sont bien respectées.

➤ **Contre-indications et recommandations d'emploi**

Les contre-indications absolues lors de l'utilisation de la rTMS sont la présence de matériels métalliques en contact ou à proximité de la bobine de décharge, tels que les implants cochléaires ou les pacemakers. Les participants présentant des antécédents personnels et/ou familiaux d'épilepsie généralisée, d'affections cardiaques, d'hypertension intracrânienne ou toute autre situation clinique instable (infections sévères, accidents vasculaires cérébraux récents) se verront proposer un autre type de prise en charge thérapeutique.

D'autres risques ont été identifiés, dits relatifs, comme le fait de présenter une encéphalopathie, une démence ou une tumeur cérébrale, ainsi que la consommation de toxiques, de psychotropes (notamment anti-épileptiques, qui diminuent l'action de la rTMS sur l'excitabilité corticale) ou la présence d'antécédents de traumatisme crânien.

Enfin, il existe des populations à risque théorique, notamment les femmes enceintes, les enfants et adolescents (Quintana *et al*, 2005) ainsi que les personnes âgées, même si la rTMS a justement pu être proposée dans ce contexte pour limiter l'usage de psychotropes. Aucun effet indésirable grave n'a été mis en évidence au cours des quelques études s'intéressant à ces populations, il n'en faut pas moins oublier que la preuve d'innocuité reste à démontrer.

Des recommandations quant à l'utilisation de la rTMS ont récemment été élaborées par des sociétés savantes, et il est essentiel de s'y référer pour limiter au maximum le nombre et la gravité des effets indésirables (En France, Lefaucheur *et al*, 2011).

➤ **La rTMS dans le cadre des hallucinations auditives résistantes**

Ce n'est que récemment que la rTMS a commencé à être envisagée dans le cadre des hallucinations résistantes. Dans ce cas particulier, il s'agit d'une stimulation répétée à basse fréquence qui est administrée sur la jonction temporo-pariétale gauche, avec pour objectif principal de réduire l'hyperactivité corticale retrouvée associée au symptôme hallucinatoire (Jardri *et al* 2010).

Quatre méta-analyses ont confirmé l'effet de la SMTr à 1Hz administrée sur la jonction temporo-pariétale sur la sévérité des hallucinations (Aleman *et al*, 2007 ; Tranulis *et al*, 2008 ; Freitas *et al*, 2009 ; Slotema *et al*, 2010). Quelques essais négatifs récents, dont celui de Slotema *et al* (2011) ont pu questionner l'efficacité de la SMTr (Demeulemeester *et al* 2012, étude 7).

Dans ce contexte nous avons pour objectif de clarifier les résultats déjà obtenus chez l'adulte. Nous avons pour cela réalisé une méta-analyse regroupant l'ensemble des essais contrôlés randomisés réalisés entre 1990 et 2005 sur le sujet. Notre étude a mis en évidence une taille d'effet modeste mais significative de 0.42 en faveur d'une réduction de la sévérité

des hallucinations auditives résistantes par SMTr centrée sur la jonction temporo-pariétale gauche. Cette étude est présentée section 4.4.

**4.4. Etude 7 - rTMS chez l'adulte présentant des hallucinations
pharmaco-résistantes**

**What is the real effect of 1-Hz repetitive
transcranial magnetic stimulation on
hallucinations ? Controlling for publication
bias in neuromodulation trials.**

Demeulemeester Morgane, Amad Ali, Bubrovsky Maxime, et al Biological Psychiatry,

Biological Psychiatry, 2011;71(6) :e15-e16.

Etude 7

4.5. Etude 8 - rTMS et cognition

4.5.1. Rationnel

La rTMS est principalement utilisée dans le cadre des hallucinations auditives résistantes, et la question de potentiels effets indésirables sur la cognition a rapidement émergé. La majorité des études ayant exploré les performances cognitives avant et après rTMS, mettent en évidence l'absence d'effet sur la cognition, tant chez le sujet sain (Jahanshahi *et al*, 1997), que chez le patient dépressif (Loo *et al*, 2001 ; Shajahan *et al*, 2002), quelle que soit la fréquence de stimulation. Cependant certaines études rapportaient des effets négatifs chez le sujet sain, concernant notamment le rappel mnésique, lors de stimulations à basses fréquences (Skrdlantova *et al*, 2005). D'autres études à l'inverse rapportaient des effets procognitifs, où les performances en raisonnement analogique semblaient s'être améliorées chez le sujet sain après TMS (Boroojerdi *et al*, 2001). Ces stimulations concernaient cependant le cortex pré-frontal.

Dans le cas d'une stimulation temporo-pariétale comme traitement des hallucinations auditives, Hoffman *et al* mettent en évidence une altération modérée des performances mnésiques (Hoffman *et al*, 2005). A l'inverse, tant en population adulte que pédiatrique, une amélioration des capacités de mémoire de source a été constatée après stimulations à basse fréquence sur la jonction temporo-pariétale (Jardri *et al*, 2007 ; Brunelin *et al*, 2006).

Dans cette étude préliminaire, notre objectif était donc d'étudier l'effet cognitif de la rTMS sur les hallucinations pharmaco-résistantes chez des patients souffrant de schizophrénie. Dans la suite des travaux de Brunelin *et al* (2006), nous nous sommes focalisés sur l'effet de la rTMS sur les performances de mémoire de source.

4.5.2. Méthode

➤ Participants

Seize patients (dont 12 hommes) souffrant de schizophrénie (selon les critères du DSM-IV-TR) avec hallucinations complexes pharmaco-résistantes ont été inclus. Ces patients étaient recrutés dans le cadre du protocole de recherche multicentrique MULTIMODHAL réalisé au CHRU de Lille et au CHS St Anne à Paris. Les données épidémiologiques sont résumées dans le tableau 6.

N	Age (ET)	T	P3 (ET)	AHRS (ET)	Eva fq. (ET)	Eva G. (ET)	Eva Int. (ET)	TR RM (ET)	TR MI (ET)	TA RM (ET)	TA MI (ET)
24	34,43 (9,27)	Avant TMS	5 (1)	23 (9)	6 (2)	6,94 (1,9)	6,63 (2)	69,9 (19,3)	80,8 (12,6)	66,2 (18,5)	67,7 (19,7)
		Après TMS	5 (1)	23 (8)	4 (2)	5,57 (2,6)	5,47 (1,9)	67,6 (18,9)	75 (15,6)	65,2 (21,9)	74,1 (17,3)

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients. ET : écart-type ; P3 : 3^{ème} item de la PANSS évaluant la sévérité des symptômes hallucinatoires ; AHRS : Auditory Hallucinations Rating Scale ; Eva : échelle visuelle analogique ; fq : fréquence ; G : gêne ; Int. : intensité ; TA taux d'attribution ; TR : taux de restitution ; RM : reality monitoring ; MI : monitoring interne.

➤ Procédure

Dans le cadre du protocole MULTIMODHAL, les patients ont bénéficié de 10 séances de 20 minutes de stimulation magnétique transcrânienne répétée à basses fréquences (1Hz), à raison de 2 séances par jour pendant 5 jours.

Des mesures psychopathologiques ainsi que de mémoire de source ont été recueillies avant et après rTMS selon la procédure illustrées dans la **figure 13**.

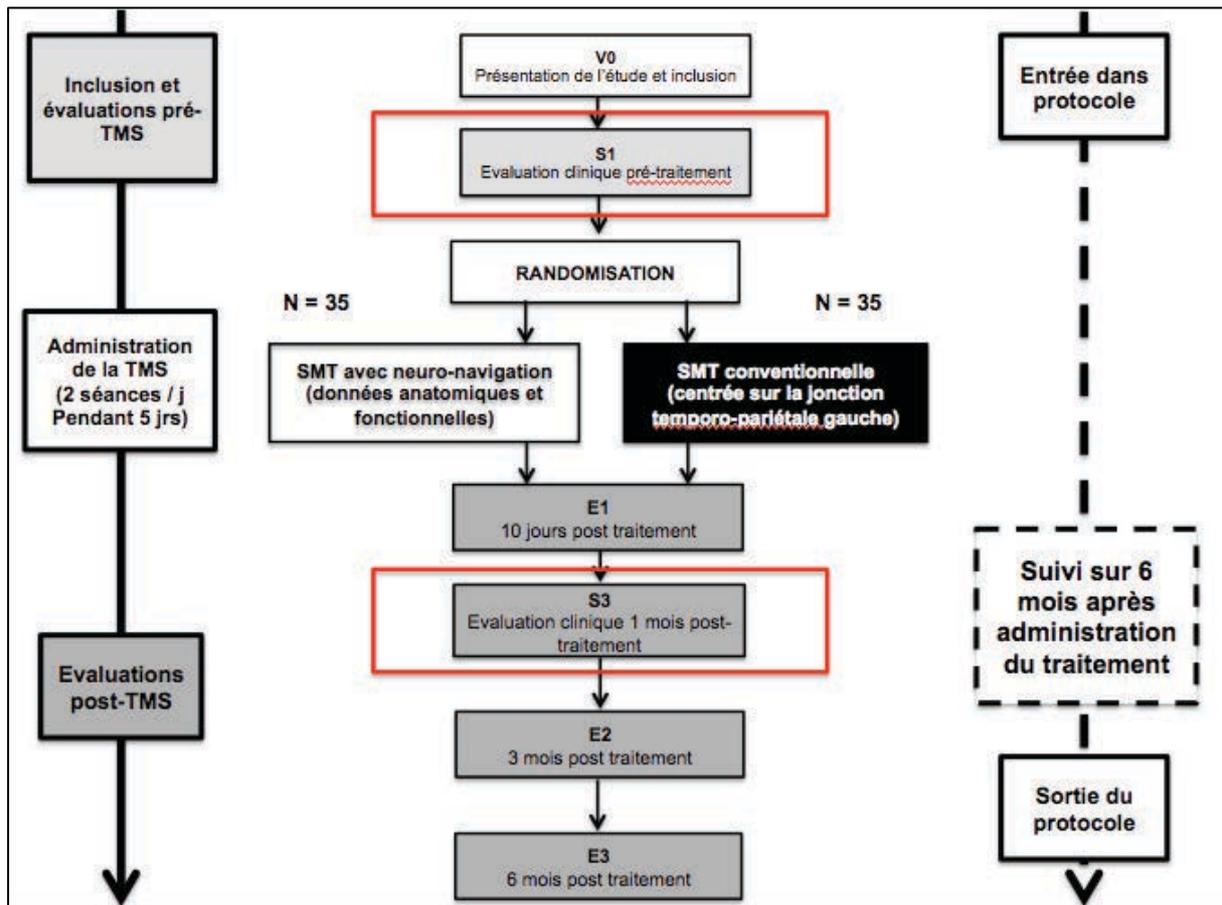


Figure 13 : illustration du protocole MULTIMODHAL.

Les mesures psychopathologiques comprenaient : une PANSS/ une Auditory Hallucinations Rating Scale/ et des échelles analogiques visuelles évaluant la fréquence, la gêne et l'intensité du symptôme hallucinatoire (puisque les hallucinations pouvaient survenir dans plusieurs modalités sensorielles, non capturées par les questions de l'entretien PANSS ou de l'échelle AHRS, centrés sur la modalité auditive). Ces mesures étaient consignées dans le cahier d'observation MULTIMODHAL propre à chaque patient.

Les mesures de mémoire de source ont été acquises suivant la même procédure que pour l'étude 4 (cf. partie 2, section 2.5.2.2), et avec calcul secondaire des scores composites des taux de restitution (TR) et des taux d'attribution (TA).

Toutes les mesures ont été acquises 2 semaines avant l'administration du traitement et répétées à 1 mois après le début du traitement, comme l'indiquent les rectangles rouges sur la figure 13.

4.5.3. Analyses statistiques

La condition de normalité a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Des tests paramétrique (*t* de student) et non paramétrique (Wilcoxon) ont été utilisés pour les comparaisons de moyennes. L'étude MULTIMODHAL compare différentes procédures de choix des cibles de stimulation. Cette étude est toujours en cours et nous n'avons pas procédé à une levée de l'aveugle entre sous-groupes stimulés ici, puisqu'il s'agissait d'une comparaison avant/après SMTr. Tous les échantillons étaient donc appariés.

4.5.4. Résultats

4.5.4.1. Comparaison des scores psychopathologiques avant et après rTMS

Les analyses de comparaison ont révélé un effet significatif du traitement par rTMS sur les scores obtenus aux EVA fréquence et gêne avant et après traitement (fréquence : $Z = 2,20$; $p = 0,02$; Intensité : $t = 2,37$; $p = 0,03$)

En revanche, aucun effet de la rTMS n'a été mis en évidence sur les scores obtenus à P3, à l'AHRS et à l'EVA intensité, avant et après traitement (P3 : $Z = 0,22$; $p = 0,82$; AHRS : $t = -0,09$; $p = 0,9$; EVA int : $t = 1,81$; $p = 0,09$).

4.5.4.1.1. Comparaisons des TR et TA avant et après rTMS

Les comparaisons des TR et des TA pour les tâches de reality monitoring et de monitoring interne avant /après rTMS ne mettent pas en évidence d'effet du traitement

(Reality monitoring : TR : $Z = 0,15$; $p = 0,87$; TA : $t = 0,16$; $p = 0,87$; Reality monitoring : TR : $t = 1,77$; $p = 0,09$; TA : $t = -1,02$; $p = 0,32$)

4.5.5. Discussion préliminaire

Cette 8^{ème} étude avait pour objectif de répliquer les données obtenues par Brunelin *et al* (2006), qui mettait en évidence un effet significatif de la SMTr sur les hallucinations, via une amélioration des scores à l'AHRS, ainsi qu'une amélioration des capacités de mémoire de source. Le modèle théorique de la mémoire de source a en effet été proposé pour rendre compte de l'émergence des hallucinations. Bien que préliminaire, un effet de la rTMS sur les hallucinations et les capacités de mémoire de source, était donc attendu dans cette étude.

Nos résultats mettent en évidence un *effet significatif de la rTMS sur les scores EVA fréquence et gêne associées aux hallucinations*. Ainsi les patients estimeraient les hallucinations, quelques soient leur modalité de survenue, comme moins fréquentes et moins gênantes jusqu'à 1 mois après l'administration de la rTMS. Ce type d'évaluation, non validé, se révèle donc sensible au changement.

Aucun effet n'a été en revanche constaté sur les scores à l'AHRS, sur l'item P3 de la PANSS et à l'EVA intensité.

Aucune différence n'a été constatée sur le plan cognitif (taux d'attribution et de restitution) suite à l'administration de la rTMS. Cette absence d'effet pourrait être liée à la présence d'hallucinations complexes (ie. non exclusivement auditives) dans cette échantillon, qui constituait un des critères d'inclusion du protocole MULTIMODHAL dont sont issues les données (Cf. étude 4).

Le faible échantillon de patients disponible jusqu'alors, explique en grande partie ce manque de puissance dans nos résultats et ces analyses devront être répliquées sur l'effectif total de la cohorte MULTIMODHAL.

4.6. La rTMS en population pédiatrique

4.6.1. Rationnel

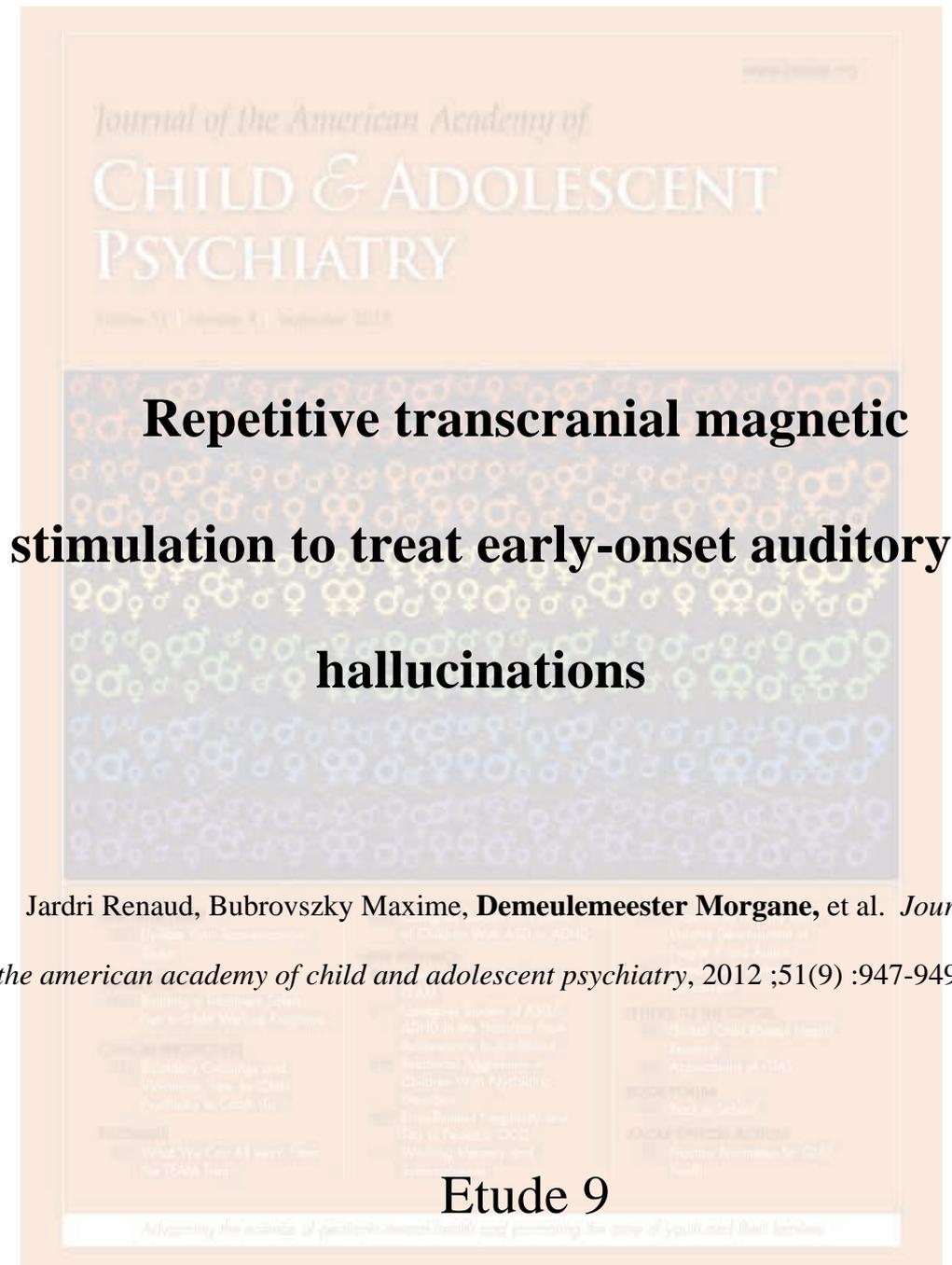
Peu de données validées sont actuellement disponibles sur l'utilisation de la rTMS chez l'enfant et l'adolescent. Les potentialités d'action sont pourtant très importantes du fait de la capacité de ce traitement à moduler l'activité neurale avant que des changements chroniques ne soient établis. La plasticité est en effet un atout majeur en population pédiatrique. Par ailleurs, un certain nombre d'études mettent en évidence une utilisation sécurisée de la rTMS (Quintana *et al* 2005 ; Krishnan *et al*, in press).

La rTMS a également été appliquée avec succès chez des enfants et adolescents présentant des troubles dépressifs (Loo *et al* 2006 ; Walter *et al* 2001), mais il reste néanmoins à répliquer ces résultats à plus grande échelle dans des essais contrôlés randomisés.

Dans le cadre spécifique des hallucinations, deux études de cas ont mis en évidence l'efficacité de la rTMS à basse fréquence via la diminution significative et l'intensité et de la fréquence des hallucinations, sur au moins 6 semaines (Jardri *et al* 2007 ; 2009).

Au vu de ces résultats encourageants, nous avons eu pour objectif de répliquer ces résultats chez l'adolescent sur une cohorte de 10 patients. Les résultats de cette étude préliminaire sont présentés dans l'étude 9 (Cf. section 4.6.2. – Etude 9).

4.6.2. Etude 9 : rTMS chez l'adolescent



Jardri Renaud, Bubrovsky Maxime, Demeulemeester Morgane, et al. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2012 ;51(9) :947-949.

Etude 9

Partie V – Perspectives et conclusions

5.1. Synthèse des travaux et perspectives

Ce travail de doctorat avait pour objectif principal de développer des stratégies d'évaluation et d'intervention innovantes face au symptôme hallucinatoire. Un état des lieux exhaustif des connaissances disponibles sur le sujet a tout d'abord été réalisé et publié (Études 1 et 2).

Dun point de vue cognitif, l'étude de validation auprès d'une population adulte des deux tâches de mémoire de source créées par Brunelin et al (2006) a conduit à l'élaboration de données normatives (Étude 3), permettant leur application directe auprès d'une population de sujets avec hallucinations (Étude 4, écriture en cours). Cette première stratégie d'intervention signe la première étape dans le développement d'une tâche de mémoire de source adaptée à l'enfant et l'adolescent, potentiellement intégrée en tant que module indépendant au sein de l'application numérique MHASC[®].

D'un point de vue psychométrique, le développement de la MHASC[®] (Étude 5), notamment des modules indépendants permettant l'évaluation de la sévérité du symptôme hallucinatoire précoce et de la théorie de l'esprit (ToM[®], Étude 6) permettra une caractérisation du symptôme tant dans ses aspects sensoriels que cognitifs. Cette évaluation psychométrique développée sur tablette tactile a pour avantages de proposer une forte possibilité d'interactivité et des stratégies audio-visuelles afin de favoriser la compréhension et de maintenir au maximum l'intérêt et la concentration de l'enfant. Cette interface ludique permettra une évaluation rigoureuse de l'hallucination, quel que soit l'âge de l'enfant et/ou son contexte d'apparition.

Les perspectives concernant ce travail consistent en la poursuite du développement et de la validation des différents modules prévus pour être intégrés dans la MHASC[®]. Une traduction des modules validés est prévue via l'International Consortium Hallucination

Research (anglais, néerlandais, portugais). Cette seconde stratégie permettra de fournir aux cliniciens et chercheurs soucieux d'évaluer spécifiquement l'hallucination précoce, un outil adapté et validé.

Enfin, *d'un point de vue thérapeutique*, les études 7, 8 et 9 se sont intéressées à l'effet de la stimulation magnétique transcrânienne répétée sur les hallucinations auditives pharmaco-résistantes tant chez l'adulte pour qui un effet modeste mais significatif a été mis en évidence (Étude 7), que chez l'adolescent (Étude 9). Cette dernière étude constitue la première cohorte pédiatrique ayant mis en évidence un effet significatif de la rTMS sur la diminution de la sévérité des hallucinations, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, l'effet de la rTMS sur la cognition, en particulier sur les capacités de mémoire de source, a été étudié (Étude 8). Aucun effet cognitif délétère, ni procognitif de la rTMS n'a été mis en évidence sur ce travail préliminaire.

Cette troisième stratégie d'intervention face au symptôme hallucinatoire signe les premières bases avant la réalisation d'un essai contrôlé randomisé en population pédiatrique, étape désormais nécessaire pour confirmer les résultats encourageants de notre étude en ouvert (Jardri *et al* 2012), et contribuer à l'élaboration de recommandations officielles d'utilisation de la rTMS dans les hallucinations précoces.

5.2. Conclusions

Ces travaux de doctorat ont contribué à la prise en charge du symptôme hallucinatoire précoce.

Tout d'abord, l'approche cognitive adoptée dans les études 2, 3 et 4, a mis en évidence la nécessité et la *pertinence du bilan neuropsychologique dans la prise en charge de la personne hallucinée*. La mise à disposition des deux tâches de mémoire de source créées par Brunelin *et al* (2006), ainsi que la possibilité d'en calculer des données normatives à titre individuel, permet leur utilisation optimale en pratique clinique. De plus, les résultats de l'étude 2 mettent en évidence la pertinence d'une évaluation cognitive exhaustive, prenant en compte également les capacités exécutives et de mentalisation, en accord avec les théories contemporaines, afin d'adapter au mieux les objectifs de la prise en charge, notamment en remédiation cognitive. Ces travaux effectués chez l'adulte dans les études 3 et 4, ne trouvent que mieux leur pertinence en population pédiatrique où les sphères scolaire et sociale sont fortement mobilisées. Des ajustements seront néanmoins nécessaires face à cette population, notamment la création de tâches de mémoire de source multisensorielles et la prise en compte du niveau de développement de chacun.

L'approche psychométrique abordée dans ces travaux permettra de *fournir le premier outil validé spécifique à l'hallucination précoce* utilisable tant à un moment T que dans des évaluations longitudinales. Le développement d'un module EMA permettra pour la première fois d'évaluer en temps réel les différentes caractéristiques du symptôme hallucinatoire précoce et l'évaluation cognitive nous permettra de surcroît d'en évaluer la valeur pronostique.

L'approche thérapeutique a quant à elle pu démontrer l'*efficacité de la rTMS à basses fréquences administrée sur la jonction temporo-pariétale gauche, dans la diminution de la sévérités des hallucinations acousti-verbales, tant chez l'adulte que chez l'adolescent.*

Même si ces résultats sont prometteurs et seront répliqués prochainement à l'échelle d'un essai contrôlé randomisé, il n'en reste pas moins que l'approche plurimodale face à l'hallucination précoce semble la plus appropriée. Ainsi, même si les psychothérapies ont été présentées comme des stratégies d'intervention classiques, il est important de préciser qu'elles ne sont pas pour autant obsolètes. Les TECC, la remédiation cognitive ainsi que le programme HIT représentent à l'heure actuelle des prises en charge de qualité face à l'hallucination précoce. La rTMS représente donc une thérapeutique complémentaire très prometteuse en population pédiatrique.

*

Enfin, trois perspectives essentielles dans l'approche de l'hallucination précoce émergent. La première me semble être une confirmation de la *pertinence de l'approche dimensionnelle* face à ce symptôme, pouvant se manifester dans de multiples contextes d'apparition en population pédiatrique. Contrairement à l'approche catégorielle, l'approche dimensionnelle considère l'hallucination en terme d'interactions entre l'individu et son environnement. La maladie (diagnostic catégoriel) serait le résultat, entre autres, d'une accumulation d'évènements de vie, et aurait nécessairement un caractère social. Dans cette idée, l'approche dimensionnelle se concentre davantage sur la personne et son environnement, et non uniquement sur le patient, et permet de considérer l'hallucination en dehors du simple contexte de la schizophrénie.

L'approche dimensionnelle a pour principal avantage de coller à une réalité clinique se présentant au travers d'un continuum symptomatique allant des Psychotic-like-experiences aux hallucinations (Van Os *et al*, 2009).

Les stratégies d'intervention développées dans ce travail s'inscrivent parfaitement dans cette approche, favorisant la communication entre les professionnels des différentes disciplines médicales et permettant une meilleure compréhension des processus sous-jacents au symptôme en recherche fondamentale,

La deuxième perspective émergeant de ce travail de doctorat est la ***pertinence de l'utilisation des nouvelles technologies*** auprès de la population pédiatrique. La MHASC[©] vient démontrer l'utilité d'une application pour tablette tactile pour l'évaluation d'un symptôme aussi subjectif et intime que l'hallucination précoce.

Ce support nous est apparu particulièrement adapté afin de mobiliser une population jeune, familiarisée avec ce type de média. Dans le cadre de l'évaluation, l'interface tactile, accessible à tous, y compris les enfants souffrant de troubles mentaux, nous donne le moyen de réduire l'influence du processus évaluatif sur l'information recueillie en supprimant tout intermédiaire entre le jeune et le résultat final. Ce type d'intervention nous apparaît idéale dans l'évaluation de l'hallucination précoce, plaçant notamment le jeune en position d'expert de son symptôme.

Le graphisme très attrayant, les animations audio-visuelles favorisant la compréhension de ce qui est demandé et la forte interactivité (avatar personnalisé ...) sont autant de stratégies mises en place afin de favoriser le maintien de l'intérêt et de l'attention pour les plus jeunes et une accroche solide pour les plus âgés.

Enfin, la troisième perspective envisagée pour la prise en charge de l'hallucination précoce, n'est autre que celle de tendre vers ***une médecine personnalisée***. Au vue de

l'hétérogénéité présentée par le symptôme et de surcroît chez l'enfant et l'adolescent, il apparaît nécessaire à l'heure actuelle de personnaliser la prise en charge thérapeutique, notamment grâce à l'administration d'une rTMS guidée par IRM. Seraient ainsi palliées les variabilités anatomiques et fonctionnelles interindividuelles, ainsi que la question des hallucinations extra-auditives. Le PHRC MULTIMODHAL en cours de réalisation est conçu pour administrer ce type de stimulation en regard de la SMTr standard. Les résultats d'une cohorte assez conséquente seront analysés.

*

D'un point de vue plus personnel, cette thèse de doctorat a été financée dans le cadre d'une Convention Industrielle de Formation à la REcherche (CIFRE) entre l'université Lille 2, le CHRU de Lille et la Clinique Lautréamont, devant aboutir à une embauche en temps de neuropsychologue sur la Clinique à l'issue de ma soutenance. Je souhaite aussi témoigner ici de mon souhait et de mon enthousiasme à poursuivre cette collaboration extrêmement enrichissante, notamment en participant de part ma future activité clinique auprès d'enfants et d'adolescents, au développement de la MHASC[®].

Références bibliographiques

- Abba, N., Chadwick, P. D. J. and Stevenson, C.** (2008). Responding mindfully to distressing psychosis: a grounded theory analysis. *Psychotherapy Research*, 2008;18: 77–87.
- Allen P., Larøi F., McGuire P.K., et al.** The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosciences Biobehavioral Reviews*, 2008;32:175–191.
- Allen P., Modinos G., Hubl D. et al.** Neuroimaging Auditory Hallucinations in Schizophrenia: From Neuroanatomy to Neurochemistry and Beyond. *Schizophrenia Bulletin*, 2012;38(4):695-703.
- American Psychiatric Association (2000).** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, (4th ed, text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arguedas, D., Stevenson, R.J., & Langdon, R.** Source Monitoring and Olfactory Hallucinations in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 2012. Doi :10.1037/a0027174.
- Ash M., Esteves J., De Hautecloque D., et al.** Evaluation d'un programme de remédiation cognitive au sein d'un groupe d'enfants et d'adolescents anorexiques français : étude exploratoire. *L'encéphale*, 2014;40:240-246.
- Bach, P., & Hayes, S. C.** (2002). The use of Acceptance and Commitment Therapy to prevent rehospitalization of psychotic patients: a randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(5), 1129e1139.
- Baillarger J.** Des hallucinations, des causes qui les produisent, et des maladies qu'elles caractérisent. Mémoires de l'Académie royale de médecine, Tome XII. Paris : J.-B. Baillière, 1846, 273-475.
- Bardy-Linder S., Ortega D., Rexhaj S., et al.** Entraînement à la pleine conscience en groupe pour atténuer les symptômes psychotiques persistants. *Annales Médico-Psychologiques*, 2013;171:72–76
- Baron-Cohen S. Leslie A.M., Frith U.** Does the autistic child have a « theory of mind » ? *Cognition*, 1985;21:37-46.
- Baron-Cohen S., Wheelwright S., Hill J., et al.** The « reading the mind in the eyes » test revised version : a study with normal adults, and adults with asperger syndrome of high-functioning autism. *Journal of child Psychology and Psychiatry* 2001;42(2):241-251.
- Barta P.E., Pearlson G.D., Powers R.E., et al.** Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1990;147:1457–1462.
- Bartels-Velthuis A., Blijd-Hoogewys E.M.A., Van Os J.** Better theory-of-mind skills in children hearing voices mitigate the risk of secondary delusion formation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2011;1-5. Doi :10.1111/j.1600-0447.2011.01699.x.
- Bartels-Velthuis A., Van de Willige G., Jenner J., et al.** Assessing auditory vocal hallucinations : the psychometric evaluation of the auditory vocal hallucinations rating scale (AVHRS). *Schizophrenia Research* 2008;102(1-3,2):223-224.
- Bauer SM, Schanda H, Karakula H, et al.** Culture and prevalence of hallucinations in schizophrenia. *Comprehensive psychiatry* 2011;52(3):319-325.

Bender L, Lipkowitz H. Hallucinations in children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1940;10:471.

Bentall RP, Baker GA, Havers S. Reality monitoring and psychotic hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology*, 1991;30:213-222.

Borojerdi B., Phipps M., Kopilev L. et al. Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology*, 2001;56:526-528.

Brunelin, J., Poulet, E., Bediou, et al. Low frequency repetitive transcranial stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006;81:41-5.

Brunelin J., Mondino M. Gassab L. et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *The american journal of psychiatry*, 2012;169:719-724.

Catale C. & Meulemans T. Diagnostic, évaluation et prise en charge du trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité : le point de vue du neuropsychologue. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 2013;61:140-147.

Chadwick P. Lees S., Birchwood M. The revised Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ-R). *The british journal of psychiatry* 2000;177:229-232

Chalfonte, B. L. & Johnson, M. K. Feature memory and binding in young and older adults. *Memory & cognition* 1996;24(4):403-416.

Choquet, M. 1999. Communication personnelle.

Coricelli G. Two-levels of mental states attribution : from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, 2005;43:294-300.

Daalman K, Bocks M, Diederer K, et al. The same or different ? A phenomenological comparison of auditory verbal hallucinations in healthy and psychotic individuals. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71

Derogatis L. R. & Cleary P. A. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90 : a study in construct validation. *Journal of clinical psychology*, 1977;33(4):981-989.

Diederer K., Neggers S., Daalman K et al. Deactivation of the Parahippocampal Gyrus Preceding Auditory Hallucinations in Schizophrenia. 2010;167(4):427-435.

Diederer K., Daalman K, de Weijer A., et al. Auditory Hallucinations Elicit Similar Brain Activation in Psychotic and Nonpsychotic Individuals. *Schizophrenia Bulletin* 2011;38(5):1074-1082.

Docteur A., Mirabel-Sarron Ch., Urdapilleta I. et al. Evaluation clinique et cognitive d'une thérapie comportementale et cognitive de groupe chez des patients bipolaires I. *Journal de thérapie comportementale et cognitive*, 2007;17(2):79-83.

Duval C. Piolino P., Bejanin A., et al. La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de Neuropsychologie*, 2011 ;3(1) :41-51.

Erfurth A., Michael N., Mostert C., et al. Euphoric mania and rapid transcranial magnetic stimulation. *American Journal of Psychiatry* 2000 ;157 :835.

- Esquirol E.** Des maladies mentales. Paris : J.-B. Baillière, 1838.
- Ey H.** *Traité des hallucinations* Paris: Masson ; 1973
- Favrod J., Pomini V., Grasset F.** Thérapie cognitive et comportementale por les hallucinations auditives résistantes au traitement neuroleptique. *Revue médicale de la suisse romande*, 2004 ;124 :213-216.
- Favrod J., Vianin P., Pomini V. et al.** A first step toward cognitive remediation of voices : a case study. *Cognitive Behaviour Therapy*, 2006 ;35(3) :159-163.
- Fields J.H., Groshowski S., Lindenmayer J. P., et al.** Assessing positive and negative symptôme in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 1994;151(2):249-253.
- Flavell J.H.** Theory of mind developement : retrospect and prospect. *Merril Palmer Quarterly*, 2004;50(3):274-290.
- Franck N, Rouby P, Daprati E, et al.** Confusion between silent and overt reading in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2000;41:357-364
- Franck N.** (2012) Remédiation cognitive. Elsevier Masson.
- Frith Chris.** (1992) The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Lawrence Erlbaum, Mahwah.
- Garety P., Fowler D., Kuipers E. et al.** London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. II : Predictors of out-come. *The british journal of psychiatry*, 1997 ;171 :420-426.
- Gaudio, B. A., & Herbert, J. D.** (2006). Acute treatment of inpatients with psychotic symptoms using Acceptance and Commitment Therapy: pilot results. *Behaviour Research and Therapy*, 44(3), 415e437.
- Gerstadt C.L., Hong Y.J., Diamond A.** The relationship between cognition and action : performance of children 3 ½-7 years old on a stroop-like day-night test. *Cognition*, 1994;53:129-153.
- Gould R. A., Mueser K. T., Bolton E., et al.** Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia : an effect size analysis. *Schizophrenia Research* 2001;330(10):681-90
- Haddock G., McCarron J., Tarrier N., et al.** Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 1999;29(4):879-898.
- Hoffman R.E., Boutros N. N., Berman R. M., et al.** Transcranial magnetic stimulation of the left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated voices. *Biological Psychiatry*, 1999;46:130-132.
- Hoffman, R.E., Gueorguieva, R., Hawkins, K.A., et al.** Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: Safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biological Psychiatry*, 2005;58(2):97–104.
- Hubl D, Koenig T, Strik W, et al.** Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 2004;61:658–668.
- Jahanshahi M., Ridding M.C. Limousin P. et al.** Rapid rate transcranial magnetic stimulation – a safety study. *Electroencephalogr Clinical Neurophysiology* 1997;105(6):422-429.

- Jardri R, Lucas B, Delevoye-Turrell Y, et al.** An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Molecular Psychiatry* 2007; 12:320
- Jardri R, Pins D, Thomas P:** A case of fMRI-guided rTMS treatment of coenesthetic hallucinations. *American Journal of Psychiatry* 2009; 165:1490–1491
- Jardri R, Delio P, Goëb JL.** Stratégies diagnostiques et thérapeutiques face aux hallucinations de l'enfant et de l'adolescent. *La Presse Médicale* 2010;39:420-430.
- Jardri R, Pouchet A, Pins D, et al.** Cortical activations during auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 2011;168(1):73-81.
- Jardri R, Bonelli F, Askenazy F, et al.** Hallucinations de l'enfant et de l'adolescent. *EMC psychiatry* 2013;10 :2-154.
- Jenner, J.A., Nieuwenhuis, P., & van de Willige, G.** (2002). The AVHRS. in Dutch: De Groningse Stemmen Scoringslijst. Groningen, University of Groningen, UMCG; Department of Psychiatry.
- Jenner J.A., Nienhuis D.W., & van de Willige G.** Hallucination focused integrative treatment : a randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin*, 2004;30:133-145.
- Johnson M. K., Hashoutroudi S., et Lindsay D.S.** Source monitoring. *Psychological Bulletin*, 1993;114(1):3-28.
- Kalbe E., Schlegel M., Sack A.T., et al** Dissociating cognitive from affective theory of mind : a TMS study. *Cortex*, 2010;46:769-780.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA:** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987, 13(2):261–276.
- Kelleher I., Harley M., Murtagh A., et al.** Are screening instruments valid for psychotic-like experiences ? a validation study of screening questions for psychotic-like experiences using in depth clinical interview. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37(2):362-369.
- Kelleher I, Connor D, Clarke MC, et al.** Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychological Medicine* 2012;42:1857–63.
- Korkman M., Kirk U., Kemp S.** (2007) NEPSY-II (2nd ed.) San Antonio, TX : Harcourt Assessment.
- Krebs M. M., Magaud E., Willard D. et al.** Evaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation française de la CAARMS. *L'encéphale (in press)*
- Krishnan C., Santos L., Peterson M.D. et al.** Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents. *Brain stimulation, in press*
- Le Rhun A., Greffier C., Mollé I. et al.** Spécificités de l'éducation thérapeutique chez l'enfant. *Revue française d'allergologie*, 2013;53:319-325.
- Lachar D., Randle S. L. Harper R. A., et al.** The brief psychiatric rating scale for children (BPRS-C) : validity and reliability of an anchored version. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2001;40(3):333-340.

Laroche F. & Jammet L. Thérapies cognitives et comportementales de la lombalgie chronique. *Revue du rhumatisme* 2011 ;78(2) :S83-S86.

Larøi F., Van der Linden M., Marczewski P. The effects of emotional salience, cognitive effort and meta-cognitive beliefs on a reality monitoring task in hallucination-prone subjects. *British Journal of Clinical Psychology*, 2004;43(3):221-233

Launay G., & Slade P. The measurement of hallucinatory predisposition in male and female prisoners. *Personality and individual differences*, 1981;2:221-234.

Lefaucheur J.-P., André-Obadia N., Poulet E., et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Clinical neurophysiology* 2011;41:221-295.

Loo C.K., Sachdev P., Elsayed H., et al. Effects of a 2 to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 2001;49(7):615-623.

Loo C., McFarquhar T., & Walter G. Transcranial magnetic stimulation in adolescent depression. *Australas Psychiatry*, 2006 ;14 :81-85.

Machii K., Cohen D., Ramos-Estebanez C. et al. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Physiology*, 2006;117(2):455-471.

Modinos G., Costafreda S., van Tol M.-J., et al. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, 2014;49(4):1046-1055.

Miller T. J., McGlashan T. H., Woods S., W. et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly*, 1999;70(4)

Monestes J.L., Yon V., Loas G. Efficacité des thérapies cognitives et comportementales des psychoses. *Journal de thérapie comportementale et cognitive*, 2005 ;15(3) :109-113.

Nardone R, Bergmann J., Christovi M., et al. Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease : a review. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2012(2012) ; doi:10.1155/2012/687909

Nitsche M., Boggio P. S., Fregni F et al. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS) : a review. *Experimental neurology*, 2009;219(1):14-19

O'Reardon J.P., Solvason H.B. Janicak P.G. et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression : a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry* 2007;46(2):1208-1216.

Overall, J.E., and Pfefferbaum, B. The Brief Psychiatric Rating Scale for Children. *Psychopharmacology Bulletin*, 18, IO (1982).

Perner J. & Lang B. Development of theory of mind and executive control. *Trends in cognitive sciences*, 1999;3(9):337-344.

Perner J & Wimmer H. « John thinks that Mary thinks that... » attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of experimental child psychology*, 1985;39(3):437-471.

Pinto A., La Pia S., Mennella R., et al. Cognitive-behavioral therapy and clozapine for clients with treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatric Services* 1999;50(7):901-4.

Polanczyk G, Moffitt TE, Arseneault L et al. Etiological and clinical features of childhood psychotic symptoms results from a birth cohort. *Archives of General Psychiatry* 2010;67:328–338.

Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:1053–8.

Prochaska J.O., & DiClemente C.C. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*, 1982;19(3):276-288

Quintana H. Transcranial magnetic stimulation in persons younger than the age of 18. *J ECT*, 2005;21:88-95.

Shajahan P.M., Glabus M.F., Steele J.D. et al. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 2002;26:945-954.

Shawyer F., Ratcliff K., Mackinnon A. et al. The voices acceptance and action scale (VAAS) :pilot study. *Journal of clinical psychology*, 2007;63(6):593-606.

Shergill SS, Kanaan RA, Chitnis XA, et al. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164:467–473.

Shiozawa P., da Silva M. E., Cordeira Q., et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in schizophrenia : a case study. *Brain Stimulation* 2013;6(5):831-3.

Shivakumar V., Bose A., Rakesh G., et al. Rapid improvement of Auditory verbal hallucinations in schizophrenia after add-on treatment with transcranial direct-current stimulation. *Journal of ECT*, 2013;29(3) doi: 10.1097/YCT.0b013e318290fa4d

Siebner H.R., Filipovic S.R., Rowe J.B. et al. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain*, 2003 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg282> 2710-2725

Skrdlantova L., Horacek J., Dockery C., et al. The influence of low frequency left pre-frontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. *Physiological Research*, 2005;54(1):123-128.

Sommer I., Daalman K., Rietkerk T., et al. Healthy Individuals With Auditory Verbal Hallucinations; Who Are They? Psychiatric Assessments of a Selected Sample of 103 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 2010;36(3):633-641

Stephane M., Pellizzer G., Roberts S., et al. Computerized binary scale of auditory speech hallucinations (cbSASH). *Schizophrenia Research*, 2006;88(1-3):73-81.

Tarrier N. An investigation of residual psychotic symptoms in discharged schizophrenic patients. *The British Journal of Clinical Psychology*, 1987;26(2):141-3.

Taylor MA. *Imaginary companions and the children who create them.* Oxford, UK: Oxford University Press; 1999.

Valmaggia L. R., Bouman T. K., Schuurman L. Attention training with auditory hallucinations : a case study. *Cognitive and behavioral practice*, 2007 ;14 :127-133.

Van der Linden M., Coyette F., Poitrenaud J., et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16), 2004;25-47.

Van Os J., Linscott R. J., Myin-Germeys I., et al. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine* 2009;39(2):179-195

Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I et al. Evidence for a relationship between mentalising deficits and paranoia over the psychosis continuum. *Schizophrenia Research* 2008;99:103– 110.

Volpato C., Cavinato M., Piccione F., et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of Broca's area in chronic aphasia : a controlled outcome study. *Behavioral Brain Research*, 2013:211-216.

Yung A. R., Yuen H. P., Mc Gorry P. D., et al. Mapping the onset of psychosis : the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Journal of the royan Austramian and New Zealand College of psychiatrists*, 2005;39(11-12):964-971.

Walter G., Tormos J.M., Israel J.A. et al. Transcranial magnetic stimulation in youg persons : a review of known cases. *Journal of child and adolescent Psychopharmacology*, 2001;11:69-75.

Welham J, Scott J, Williams et al. Emotional and behavioural antecedents of young adults who screen posi- tive for non-affective psychosis: a 21-year birth cohort study. *Psychological Medicine* 2009;39:625–34.

Wells A. The Attention Training technique : theory, effects and a metacognitive hypothesis on auditory hallucinations. *Cognitive and behavioral practice*, 2007 ;14 :134-138.

Zwanzger P, Ella R., Keck M.E. et al. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biological Psychiatry*, 2002;51(7):602-603.

Liste des annexes

Annexe 1 – Rappel des principales qualités métrologiques

Annexe 2 – Cahier des charges du module de sévérité

Annexe 3 – Items sélectionnés pour le module d'évaluation de la sévérité

Annexe 4 – Décors du module d'évaluation de la sévérité

Annexe 5 – Histoire originale de John & Mary

Annexe 6 – Illustrations de l'application ToM[©]

Annexe 7 – Tâche de Sally et Anne

Annexe 8 – Questions sélectionnées de la NEPSY II

Annexe 1 - Rappel des principales qualités métrologiques

Les rappels psychométriques qui suivent ont pour objectif de permettre une bonne compréhension non seulement des étapes de construction de ce type d'outil, mais également des différents éléments les constituant, ainsi que des propriétés psychométriques qu'ils doivent satisfaire pour fournir une évaluation satisfaisante, qu'il s'agisse d'un outil développé dans un format papier/crayon ou dans un format numérique.

1. La mesure

La mesure quantitative obtenue à l'issue de la passation d'un outil psychométrique peut être définie comme une « *représentation numérique de faits empiriques* » (Falissard B.). Cette mesure quantitative permet de se faire une idée de ce que l'on veut évaluer mais il est important de comprendre qu'elle n'est pas une fin en soi. Elle a pour objectif principal de faciliter la compréhension de phénomènes trop complexes pour être appréhendés directement. Dans le cas de mesures subjectives, la mesure numérique doit s'effacer afin de permettre la révélation du concept qu'elle représente.

2. Les échelles

Selon le concept évalué, sont distingués :

- les *échelles d'évaluation globale* mesurant l'intensité de la pathologie psychiatrique considérée comme une dimension unique (ex : le Clinical Global Impression, CGI, Guy 1976 ; CGI-Amélioration, CGI-index thérapeutique, Evaluation du Fonctionnement Global, EGF, APA 1994)
- les *échelles de psychopathologie générale pluridimensionnelles* mesurant la sévérité de la pathologie en fonction de plusieurs dimensions (ex : Positive And Negative Symptoms Scale, PANSS, Kay et al 1987 ; Symptom Check-List-90 R, SCL-90 R, Derogatis et al 1973 ; General Health Questionnaire, GHQ, Goldberg, 1972)
- les *échelles spécifiques unidimensionnelles* mesurant une seule dimension au sein d'une pathologie, ou de manière indépendante (ex : Dépression : Echelle de Montgomery et Asberg, MADRS, 1979 ; ex : Anxiété : State-Trait Anxiety Inventory, STAI, Spielberger 1983)

3. Les méthodes d'investigation

L'*auto-évaluation (ou questionnaire)* est une méthode d'observation indirecte puisque le sujet tente d'évaluer son propre comportement, ses émotions ou ses pensées « en différé ». Elle est entièrement dépendante du sujet, et apparaît donc comme le mode d'évaluation le plus adapté pour des phénomènes subjectifs, puisqu'il est *a priori* le plus apte à rapporter et à caractériser ce qu'il ressent. Ce type d'évaluation peut également être conçu comme valorisant puisque c'est le participant qui prend les commandes de son évaluation. Cependant, elle se révèle rapidement problématique en cas d'immatunité, de démence, de désorganisation, où le sujet n'est évidemment pas en mesure de se représenter avec justesse ses émotions et ressentis. Des difficultés de compréhension des consignes peuvent également venir interférer l'évaluation, notamment auprès d'une population pédiatrique.

L'*hétéro-évaluation (ou échelles d'évaluation)* est une mesure effectuée à partir de l'observation d'un tiers (examineur ou parent) et non à partir de l'évaluation du sujet par lui-même. A chaque question, sont associés d'une part une définition précise du phénomène étudié afin d'éviter toute ambiguïté, et d'autre part un système de réponse suffisamment clair et détaillé permettant de quantifier son intensité. Ce type d'évaluation est assez populaire en psychiatrie. L'hétéro-évaluation repose principalement sur l'empathie au cours d'un entretien, où l'un peut être amené à ressentir *a minima* ce que l'autre ressent. Sur ce postulat, le rapport de l'examineur est considéré comme le fidèle reflet de ce qu'il perçoit. Elle est considérée comme une mesure relativement fiable puisque la présence d'un examineur garantit la compréhension des questions.

4. Les variables

Différentes variables sont distinguées en psychiatrie qu'il s'agisse d'un auto ou d'un hétéro-questionnaire. Ainsi, il existe les :

- *Variables binaires* reflétant la présence ou l'absence d'une caractéristique et où le codage des données se fait en 0 / 1 ;
- *Variables catégorielles ou nominales* reflétant un classement par catégorie (couleur de cheveux par exemple) ;

- **Variables ordinales** (échelle de type Likert), les plus utilisées en psychiatrie, permettant de classer les sujets selon un ordre de grandeur et donnent lieu à des opérations de description plus complexes (médianes, quartiles) ;
- **Echelles visuelles analogiques** sont également très utilisées en psychiatrie. Le principe pour le participant est de situer sa réponse (trait vertical) sur une ligne continue horizontale allant de 0 à 10 (ou 100). Elle peut également être représentée par un contenant qu'il faut remplir jusqu'à ce qu'il soit au bon niveau. Elles sont plus souvent utilisées dans le cas d'auto-évaluation, comme par exemple dans le cas de la douleur. Malgré la bonne adhérence des participants et la forte sensibilité ce type d'évaluation, la validité de ce type de variable reste discutable.

5. La théorie définitoire

En pratique clinique, la qualité de vie, la dépression ou encore l'estime de soi sont couramment évalués. Cependant ces construits ('constructs') sont abstraits et peuvent sembler insaisissables. Ils ne sont évalués que de manière indirecte grâce à un certain nombre d'items composant ('construisant') le concept et par la même occasion le questionnaire. Le choix de ces différents items n'est pas arbitraire, il reflète la **théorie définitoire** du concept en question. Il s'agit d'une théorie reliée à la définition du concept à mesurer, dépendante d'une époque, d'un courant d'idées, d'un professionnel, d'une équipe de travail ou encore de la population étudiée.

Prenons pour exemple la dépression, couramment évaluée avec le *Beck Depression Inventory*. Une version de ce questionnaire (BDI II, Beck 1996) reflète une théorie définitoire incluant des éléments de tristesse, de culpabilité et de perte de plaisir (anhédonie). Une autre version de ce même questionnaire, celle à 21-items n'inclut en revanche plus ce dernier item sur l'anhédonie. Chaque concept fait donc l'objet d'une théorie influençant le contenu du questionnaire. Parfois même, plusieurs théories sont disponibles pour un même concept (notamment la dépression) et font l'objet de plusieurs versions de questionnaires (BDI, BDI-1A, BDI-II), reflétant l'aspect dynamique et évolutif de cette théorie définitoire.

*

La valeur scientifique d'un instrument de mesure est estimée au moyen de qualités métrologiques que sont la fidélité, la validité et la sensibilité. Toutes sont importantes afin de garantir une évaluation de qualité.

6. Fidélité

La *fidélité* renvoie à la constance et à la reproductibilité de la mesure sans se préoccuper de ce qui est mesuré. Trois types de fidélité sont distingués.

La *fidélité test-retest* permet d'évaluer, pour un même sujet, la constance des résultats à un questionnaire dans le temps. Plus la corrélation entre les deux résultats est élevée, plus l'outil est jugé fidèle. Le délai entre les deux évaluations varie en fonction du phénomène étudié. Plus ce dernier est censé être permanent, comme les traits de personnalité par exemple, plus le délai sera long.

La *fidélité inter-juges* consiste en l'obtention d'un même résultat par deux observateurs (ou plus) utilisant le même instrument au même moment. En pratique, les évaluateurs cotent le même patient, qui peut être enregistré sur un support vidéo. Tout au long de la visualisation des précisions sont apportées afin de réduire les divergences conceptuelles aussi bien que pour rectifier les erreurs d'observation ou les ambiguïtés involontaires de l'échelle. L'étude de fidélité peut porter sur le score global ou sur le score à chaque item. La fidélité inter-juges est donc représentée par la corrélation obtenue par plusieurs observateurs avec le même instrument et en cotant les mêmes patients. Elle représente une estimation de la cohérence des jugements des évaluateurs.

La *consistance interne (ou homogénéité)* correspond à la corrélation des différents items entre eux ainsi qu'à la corrélation des items avec la note totale. Elle permet de vérifier que les items mesurent bien la même chose et qu'ils sont donc cohérents. Le score total du questionnaire n'a d'intérêt qu'en cas d'homogénéité.

Des coefficients de corrélation linéaire peuvent être calculés pour chacune de ces fidélités, une valeur de 0,70 est recommandée pour considérer une fidélité acceptable. Pour exemple, le coefficient Kappa est le plus utilisé pour la fidélité inter-juges, celui de l'alpha de Cronbach, pour la consistance interne.

7. Validité

La **validité** permet de mettre en évidence que l'outil mesure bien ce qu'il est censé mesurer. Plusieurs types de validité sont distingués ainsi que plusieurs sous-types.

Au sein de la **validité de structure**, sont distinguées :

- la **validité de contenu** consistant en l'examen systématique du contenu de l'outil d'évaluation pour s'assurer que les principaux aspects du phénomène étudié sont représentés par les items du questionnaire ;
- la **validité de surface** faisant référence à l'apparence qui permet au constructeur comme aux utilisateurs de penser que le test est valide ;

Ces deux types de validité ne nécessitent pas d'analyses statistiques.

- la **validité de critère** se référant au lien entre l'outil à l'étude et les outils déjà validés. Le critère peut avoir plusieurs formes (entretien clinique, mesure validée ou critère extérieur), et se distinguant elle-même en :
 - la **validité prédictive** reflétant la possibilité d'émettre un pronostic à partir d'un résultat ;
 - la **validité discriminative** consistant en comparant les résultats du groupe à l'étude avec ceux d'un groupe contrôle et ceux d'un groupe déjà concerné par le phénomène étudié ; du fait du manque de critères de comparaison objectifs en psychiatrie, le questionnaire est souvent comparé à un jugement clinique (entretien). Il s'agit dans ce cas là de la **validité discriminante**.
 - la **validité concurrente** (ou de construct) permettant de déterminer à quel degré l'outil à l'étude évalue bien le domaine auquel il est censé appartenir par rapport à un autre outil qui possède déjà cette propriété (**validité convergente**), ou l'absence de corrélation avec un outil qui n'appartient pas au domaine évalué (**validité divergente**).

La **validité intrinsèque** est appréciée via le calcul de la sensibilité et de la spécificité d'un test. Ces deux concepts sont surtout utilisés pour les tests dichotomiques. La **sensibilité** d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. Elle se mesure donc uniquement chez les participants pour qui l'hypothèse peut être validée

(malades, acquisition d'une fonction etc...). A l'inverse, la *spécificité* mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée. Elle se mesure quant à elle uniquement chez les participants pour qui l'hypothèse ne peut être validée (sujets sains, non acquisition d'une fonction).

Des concepts tels que les valeurs prédictives *positive (VPP)* et *négative (VPN)* peuvent également être calculés, en lien avec les deux premiers. A noter que ces valeurs dépendent de la prévalence du phénomène observé. Elles peuvent donc varier en fonction de la fréquence de ce qui est observé. Ils se révèlent important notamment en pratique clinique puisqu'ils mettent en évidence la capacité du test à révéler de manière plus ou moins fiable la présence ou l'absence de ce qui est recherché (pathologie, acquisition).

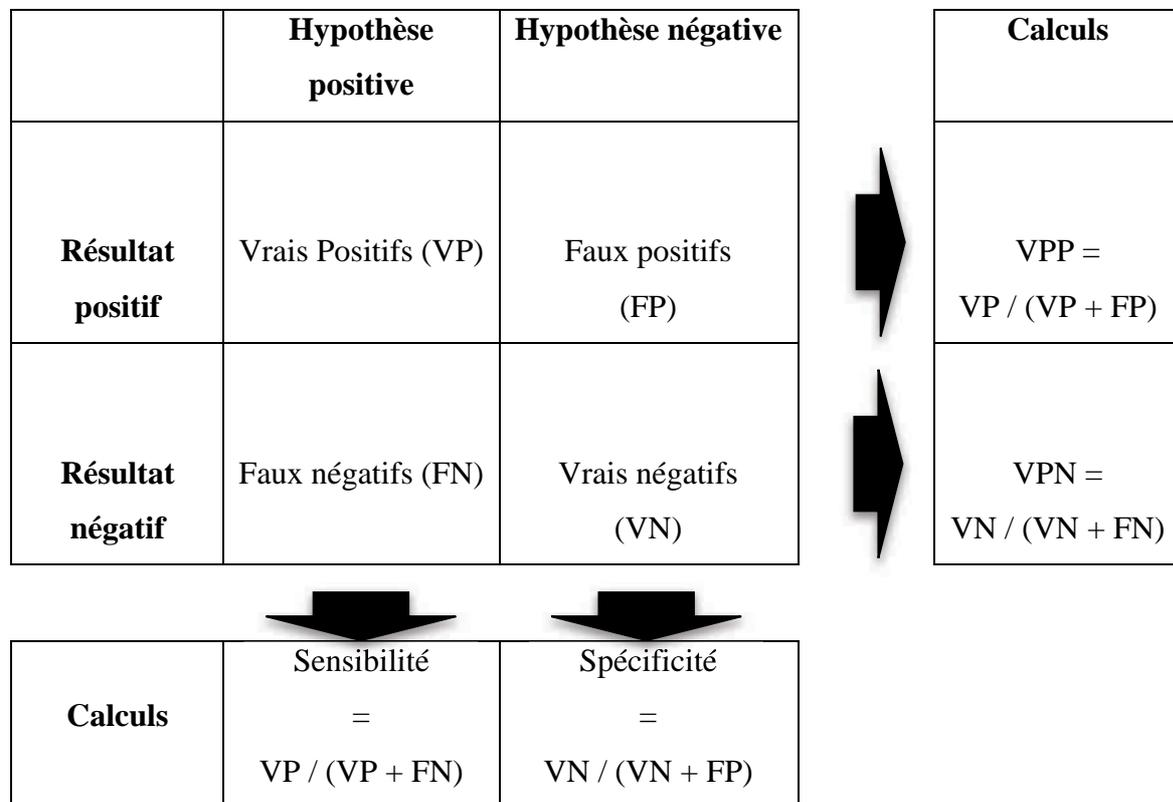


Illustration des calculs de sensibilité, spécificités et des VPP et VPN.

8. Sensibilité

La *sensibilité* fait référence à la finesse discriminative de l'outil d'évaluation. Elle permet à un instrument de mesure de différencier deux individus, ou deux moments chez un même individu, avec la finesse requise par un objectif. Elle s'évalue en observant la

distribution des résultats et en analysant les indicateurs de dispersion tels que la variance, l'écart-type et l'étendue.

Deux types de sensibilité sont distingués :

- La *sensibilité intra-individuelle* qui n'est autre que la capacité de détection des différences chez un même sujet au cours de mesures répétées. Celle-ci est très recherchée pour mettre en évidence l'efficacité d'un traitement, et s'oppose dans ces termes à la fidélité test-retest ;
- La *sensibilité inter-individuelle* : capacité à discriminer des individus différents.

Il est généralement admis que les échelles de type Likert doivent offrir au moins cinq niveaux de gradation pour la cotation et que les échelles dichotomiques sont à éviter (Bech 1989).

Annexe 2 – Cahier des charges de la MHASC

Spécification du domaine d'étude

- Définition du concept à mesurer

Le principal concept à mesurer est le **symptôme hallucinatoire**.

Une hallucination est une perception sans objet à percevoir survenant de manière intrusive chez un sujet en développement normal et / ou présentant une pathologie d'ordre psychiatrique / neurologique / métabolique / génétique etc...

Cette perception est perçue comme réelle par les patients, et peut concerner toutes les modalités sensorielles (auditive, visuelle, olfactive, gustative, tactile, cénesthésique/kinesthésique). Elle peut être élémentaire ou complexe, concerner une seule modalité ou plusieurs, aboutissant non systématiquement dans ce dernier cas à une perception multi-sensorielle.

L'outil que nous élaborons sera divisé en trois parties (A, B, C). **La partie A** sera destinée à mesurer la sévérité du symptôme hallucinatoire, et fera l'objet d'une validation psychométrique (quantitative). **Les parties B et C** seront quant à elles destinées à la description phénoménologique du symptôme la plus précise possible, visant à obtenir des données qualitatives.

- Objectifs de l'instrument

⇒ **Valider un outil fiable et standardisé du phénomène hallucinatoire utilisable en période développementale**

- Caractériser de manière précise le phénomène hallucinatoire quelles que soient la pathologie et la modalité sensorielle
- Aider au diagnostic clinique (positif et différentiel) et au suivi symptomatique longitudinal

- Population de patients

✓ Enfants / adolescents / jeunes adultes de sexe masculin et féminin

- ✓ Patients inclus dans le cas de :
 - Phénomènes hallucinatoires relatifs au sommeil : privations, parasomnies, narcolepsie
 - Phénomènes hallucinatoires relatifs à la petite enfance : compagnons imaginaires, productions idéatives
 - Pathologies sensorielles : pertes sensorielles principalement : patients sourds, aveugles, déafférentation, amputations
 - Prodromes d'états psychiatriques : schizophrénie à début précoce, trouble schizo-affectif, troubles de l'humeur, troubles anxieux spécifiques et non spécifiques
 - Troubles d'origine neurologique : épilepsie partielle complexe d'origine temporale et occipitale, migraines avec aura, pathologies ophtalmologiques
 - Troubles liés à l'environnement : abus, violences, syndrome de stress post-traumatique

- ✓ Outil utilisable à partir de l'acquisition de la lecture

- Instrument mesurant un état ou un changement d'état

Le questionnaire mesurera avant tout un état à un temps T afin d'aider au diagnostic clinique.

La partie A pourra faire l'objet d'une administration répétée afin d'assurer un suivi longitudinal de l'évolution du symptôme sous traitement (médicamenteux et psychothérapeutique).

Les parties B et C pourront quant à elles faire l'objet d'une seconde et unique passation à un temps T (qu'il reste à définir) après la première passation, toujours dans l'optique d'avoir une mesure d'évolution du symptôme au travers des différentes pathologies.

Spécification des caractéristiques de l'instrument

- Auto / hétéro-évaluation

Il s'agira à la fois d'une hétéro et d'une auto-évaluation. L'enfant est seul face à la tablette mais est accompagné d'un avatar qu'il aura personnalisé au début de la passation. L'acquisition de la lecture est indispensable. Les questions et la structure seront adaptées en

fonction de l'âge et du sexe du participant, d'où les différentes versions qui seront envisagées.

- Structure de l'instrument

Cet instrument sera adapté pour tablette tactile, support ludique correspondant à la fois aux enfants et adolescents. La présence d'un avatar accompagnant le participant d'un bout à l'autre de la passation nous paraît indispensable. En effet, l'objectif est avant tout de mettre l'enfant/adolescent en confiance afin de faire tomber au maximum ses défenses et de l'amener à la confiance. Un algorithme de réponse correspondant à un 'profil' donné du symptôme hallucinatoire sera obtenu après la passation des 3 parties du questionnaire.

L'outil sera organisé en 3 parties (A, B, C).

La partie A du questionnaire, destinée aux enfants/adolescents, sera une mesure psychométrique concernant la sévérité du symptôme hallucinatoire quelle que soit la modalité sensorielle concernée.

La partie A se divisera en 2 sous-parties :

1. **Un entretien structuré** qui permettra de mettre en évidence la/les modalité(s) sensorielle(s) concernée(s) par le symptôme hallucinatoire du participant. Quelques questions seront posées afin d'orienter l'évaluation vers le questionnaire de sévérité (3^{ème} sous-partie) le plus adapté.

- **UN SCORE DE SIMULATION** sera calculé à partir de questions qui seront reformulées permettant de mesurer la fiabilité des réponses du participant. Les 5 questions de base seront donc reformulées, et seront cotées chacune '0' si la réponse est jugée fiable et '1' si elle est jugée peu fiable. Ainsi, un score de 0/5 nous indiquera une bonne fiabilité des réponses. Reste à estimer à partir de combien nous estimerions que les réponses ne seraient pas fiables, et ce qu'il en est du reste de l'évaluation.
- **UN SCORE MODAL** qui permettra de coter la sévérité en terme d'occurrence de modalité(s) sensorielle(s).
 - Une seule modalité sensorielle : 1
 - Plusieurs modalités sensorielles d'occurrence indépendante : 2

- Plusieurs modalités sensorielles de même occurrence (perception non multi sensorielle) : 3
- Plusieurs modalités sensorielles de même occurrence (perception multi sensorielle) : 4
- **UN SCORE DE RÉALITÉ** qui permettra de coter le degré de réalité attribué au symptôme par le participant.
 - Pas du tout réel (critique) : 0
 - Réalité possible : 1
 - Très réelle : 2

2. **Un questionnaire de sévérité** en tant que telle qui permettra d'obtenir des mesures concernant la perception

- Le *rationalisme*
- La *conviction*
- L'*insight*
- La *localisation*
- La *complexité sensorielle*
- sa **fréquence d'apparition**,
- sa **durée**,
- son **intensité** (ou qualité)
- son *occurrence*
- le *contrôle*
- Le **degré de réalité** qu'il lui est accordé
- la **gêne** psychique et fonctionnelle qu'elle provoque dans la vie quotidienne
- le **degré de détresse/angoisse** (« **distress** ») qu'elle cause
- les *stratégies de coping* mises en place

Les parties B et C du questionnaire seront des mesures qualitatives du symptôme hallucinatoire, s'attendant à sa description la plus précise possible quelle que soit la modalité sensorielle et la pathologie concernées.

La partie B sera destinée aux enfants/ adolescents, tandis que la partie C sera destinée aux parents afin d'une part qu'ils corroborent les propos des patients, que nous puissions

leur poser des questions quant aux examens complémentaires réalisés ou à faire, et d'autre part, afin de poser certaines questions délicates à adresser directement aux enfants.

- Contexte d'utilisation

Cet instrument sera avant tout dédié à aider au diagnostic clinique. Il ne remplacera en rien un entretien clinique classique. Il sera préférable de l'utiliser en première intention lors de la consultation avec une personne présentant des hallucinations. Son utilisation sera aussi recommandée lorsque l'enfant/adolescent apparaît très défensif, laissant quasiment improductif l'échange clinicien/patient.

Lors de la passation, la présence du clinicien ne sera pas indispensable. Il suffira pour le participant de répondre aux questions à choix multiple, et les questions se succèderont. Au-delà d'un délai d'1 minute sans activité, l'avatar se mettra en action afin de dynamiser la passation. De même, si une question n'était pas comprise par le participant, il pourra cliquer sur l'avatar afin que celui-ci lui donne une explication.

En revanche, l'interprétation de l'algorithme de réponse obtenu devra se faire strictement par un clinicien ayant un certain niveau d'expertise tant concernant le symptôme hallucinatoire, les différentes pathologies qu'il concerne, que la population pédiatrique.

- Paradigme de mesure retenu

La partie A aboutira à 3 scores distincts correspondant aux 3 sous-parties. Le score de simulation sera la somme des points obtenus aux 10 questions reformulées ; le score modal correspondra à un chiffre unique et le score de sévérité sera la somme des scores obtenus à chaque question.

Concernant les parties B et C, les questionnaires feront l'objet d'une cotation hiérarchisée. A l'issue des questions d'inclusion/exclusion (réponses OUI/ NON), le module sera approfondi ou non en fonction des premières réponses du participant. Les questions d'approfondissement feront l'objet de choix multiples.

- Taille approximative de l'instrument

La plus courte possible.

Annexe 3 – items sélectionnés pour le module de sévérité (scénario-voix)

Screening sensoriel

T'est-il déjà arrivé des choses étranges que les autres personnes ne peuvent pas vivre ?

Oui parfois cela m'est arrivé

Non jamais

Si oui,

As-tu déjà entendu des choses comme des bruits ou des voix que les autres personnes ne peuvent pas entendre ?

As-tu déjà vu des choses comme des personnes, des animaux ou des formes que les autres personnes ne peuvent pas voir ?

As-tu déjà senti des choses sur la peau ou dans ton corps, que les autres personnes ne peuvent pas ressentir ?

As-tu déjà senti des odeurs étranges par le nez que les autres personnes ne peuvent pas sentir ?

As-tu déjà eu des goûts étranges dans ta bouche que les autres personnes ne peuvent pas avoir ?

SCÉNARIO AUDITIF

Feed-back

S'agit-il bien de choses que tu entends sans qu'il y ait forcément de raison et que toi seul(e) peut entendre ?

Oui

Non

Si oui,

Rationalisme

Comment expliques-tu ce que tu entends ?

C'est peut être une maladie (1)

C'est peut être magique ou surnaturel (3)

C'est peut être quelqu'un qui me veut du mal (2)

Conviction

Penses-tu que ce que tu entends est réel ?

Non, ce n'est pas réel (1)

Oui, c'est réel (3)

Je ne suis pas sûr(e) que cela soit réel (2)

Insight

Selon toi, est-ce normal d'entendre ce genre de choses ?

Selon toi, est ce que les autres peuvent aussi entendre ce genre de choses ?

Oui c'est normal (3)

Je ne suis pas sûr(e) que cela soit normal (2)

Non, ce n'est pas normal (1)

Localisation

D'après toi d'où vient ce que tu entends ?

Cela vient de l'extérieur de ma tête, d'une personne ou d'un élément en particulier (3)

Cela vient de l'intérieur de ma tête ou de mon corps (1)

Cela vient de l'extérieur de ma tête ou de mon corps, mais je ne sais pas d'où exactement (2)

Simulation 1

Est-ce que tu entends plus ces choses quand tu manges du riz ?

Oui, j'entends toujours plus quand je mange du riz (1)

Non, cela n'a rien à voir (3)

Oui de temps en temps (2)

Simulation 2

Est-ce que tu entends plus ces choses quand tu fronces les sourcils ?

Oui, j'entends toujours plus quand je fronce les sourcils (1)

Non, cela n'a rien à voir (3)

Oui de temps en temps (2)

Complexité sensorielle

Clique sur ce qui ressemble le plus à ce que tu entends.

Des bruits (1)

Des mélodies sans parole (2)

Des voix (3)

VOIX

Feed-back

S'agit-il bien de voix que tu entends sans qu'il y ait forcément de raison et que toi seul(e) peut entendre ?

Oui

Non

Fréquence d'apparition

Clique sur les jours où tu penses avoir entendu des voix

< 2 jours (1)

< > 2 et 4 jours (2)

> 4 jours (3)

Durée

Selon toi, pendant combien de temps entends-tu ces voix ?

Quelques heures (2)

Quelques secondes (1)

Tout le temps (3)

Intensité

En les comparant aux voix des personnes qui t'entourent, les voix que tu entends sont :

Moins fortes (1)

Plus fortes (3)

Pareilles (2)

Occurrence

A quel moment de la journée ou de la nuit entends-tu ces voix le plus souvent ?

Le matin et / ou le soir (1)

La journée (3)

La nuit (2)

Contrôle

Peux-tu contrôler ces voix en les faisant apparaître et disparaître comme tu le veux ?

Non, je ne peux pas du tout les contrôler (3)

Oui, je les contrôle totalement, en les faisant apparaître et disparaître quand je veux (1)

Cela dépend des fois (2)

Gêne

Est-ce que ces voix te gênent ?

Oui les voix que j'entends me gênent beaucoup (3)

Oui les voix que j'entends me gênent un peu (2)

Non, les voix que j'entends ne gênent pas du tout (1)

Valence émotionnelle

Comment sont ces voix que tu entends ?

Toujours agréables

Toujours désagréables

Des fois agréables, des fois désagréables

Distress

Comment te sens-tu quand tu entends ces voix ?

Je suis inquiet(e) (2)

J'ai très peur (3)

Je ne suis pas du tout inquiet(e) (1)

Stratégies de coping

As-tu un moyen de faire disparaître ou d'atténuer ces voix que tu entends ?

Non, je n'ai aucun moyen

Oui, j'ai plusieurs techniques qui fonctionnent bien

Oui, j'essaie quelques techniques mais cela ne fonctionne pas

Annexe 4 – Décors du module d'évaluation de la sévérité



Décor du scénario auditif



Décor du scénario visuel



Décor du scénario olfactif



Décor du scénario tactile



Décor du scénario gustatif

Annexe 5 – Histoire originale de John & Mary

Introduction

This is a story about John and Mary who live in this village. This morning John and Mary are together in the park. In the park there is also an ice-cream man in his van.

Episode 1

Mary would like to buy an ice cream but she has left her money at home. So she is very sad. "Don't be sad," says the ice-cream man, "you can fetch your money and buy some ice cream later. I'll be here in the park all afternoon." "Oh good," says Mary, "I'll be back in the afternoon to buy some ice cream. I'll make sure I won't forget my money then."

Episode 2

So Mary goes home. . . . She lives in this house. She goes inside the house. Now John is on his own in the park. To his surprise he sees the ice-cream man leaving the park in his van. "Where are you going?" asks John. The ice-cream man says "I'm going to drive my van to the church. There is no one in the park to buy ice cream; so perhaps I can sell some outside the church."

Episode 3 (omitted in Knowledge Version)

The ice-cream man drives over to the church. On his way he passes Mary's house. Mary is looking out of the window and spots the van. "Where are you going?" she asks. "I'm going to the church. I'll be able to sell more ice cream there," answers the man. "It's a good thing I saw you," says Mary. Now John doesn't know that Mary talked to the ice-cream man. He doesn't know that!

Episode 4

Now John has to go home. After lunch he is doing his homework. He can't do one of the tasks. So he goes over to Mary's house to ask for help. Mary's mother answers the door. "Is Mary in?" asks John. "Oh," says Mary's mother, "She just left. She said she was going to get an ice cream." (For memory-aid condition only: "Remember: John doesn't know that Mary had talked to the ice-cream man. He doesn't know that!")

Test question

So John runs to look for Mary. Where does he think she has gone?

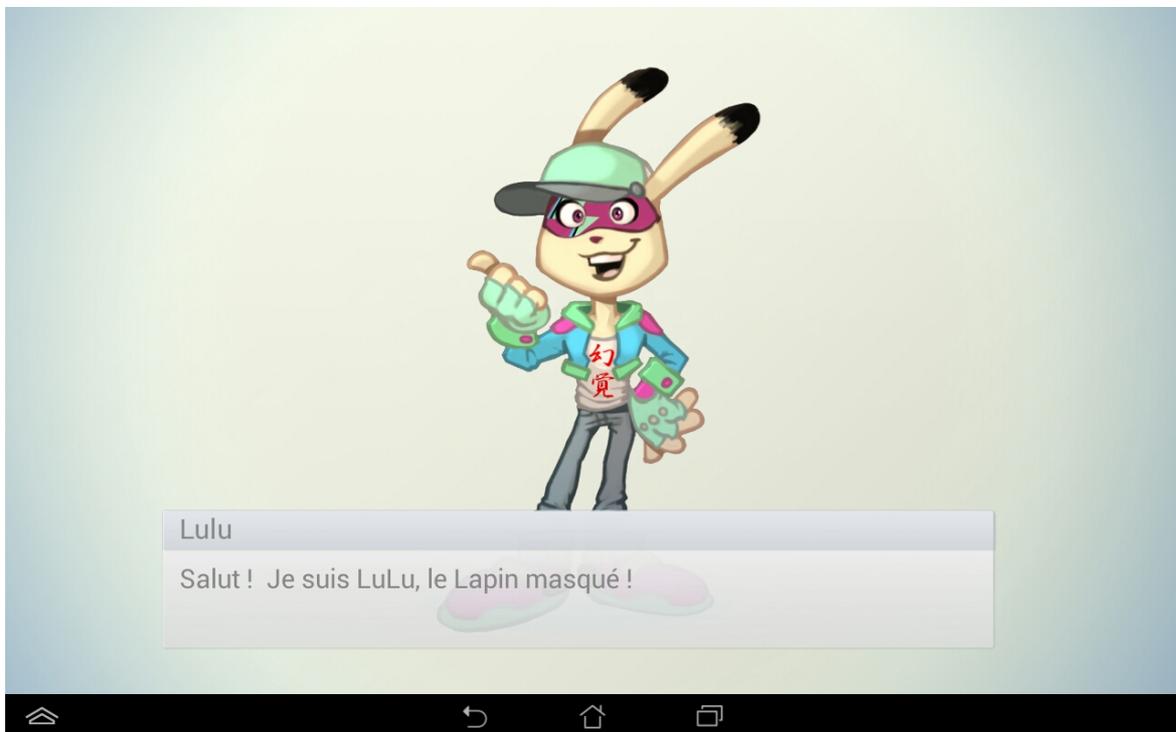
Justification question

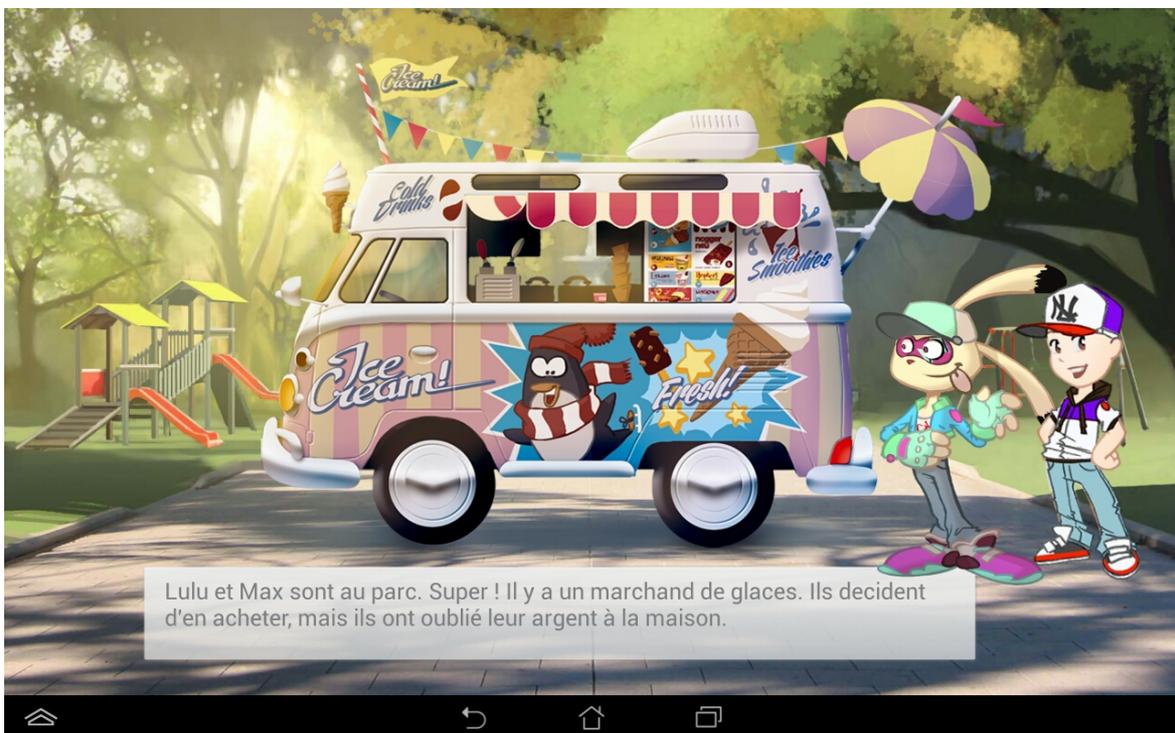
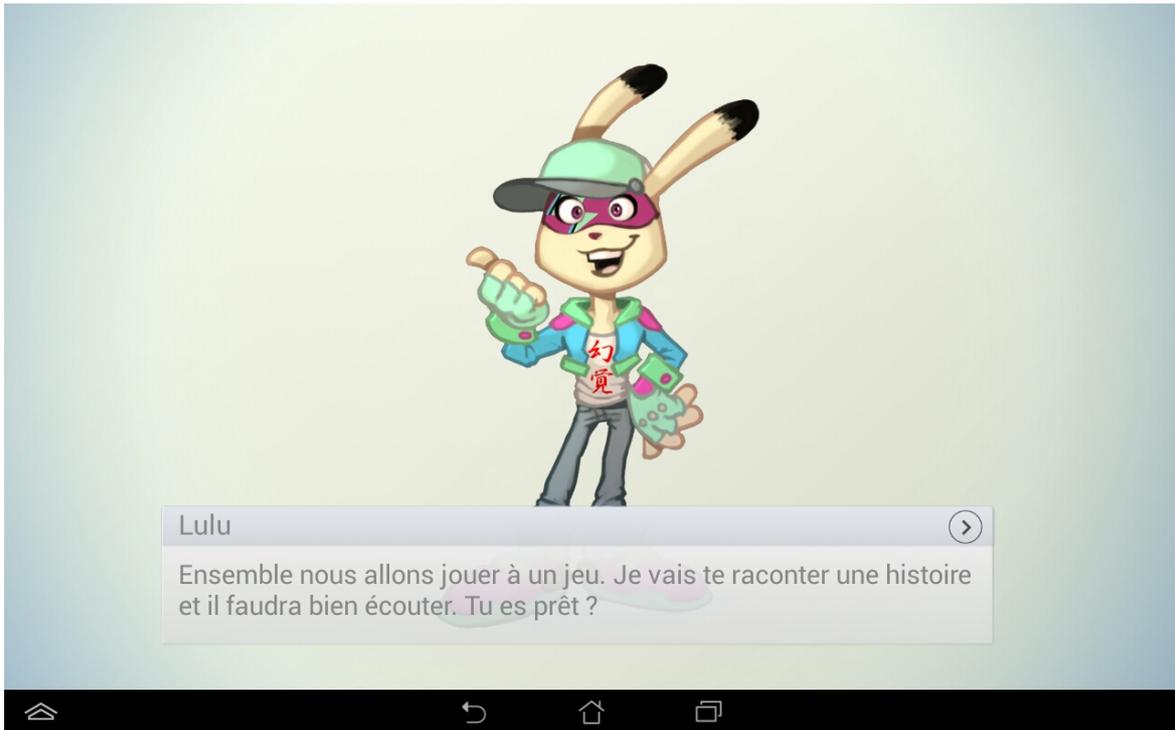
Why does he think she has gone to the _____?

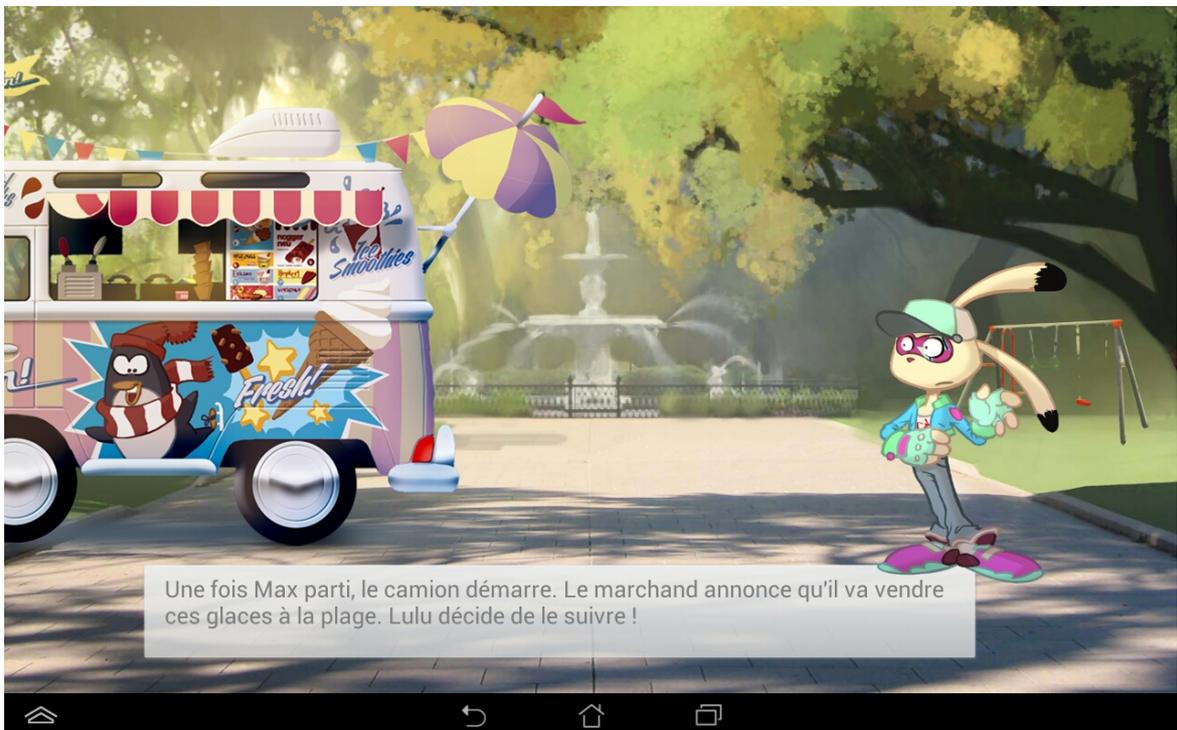
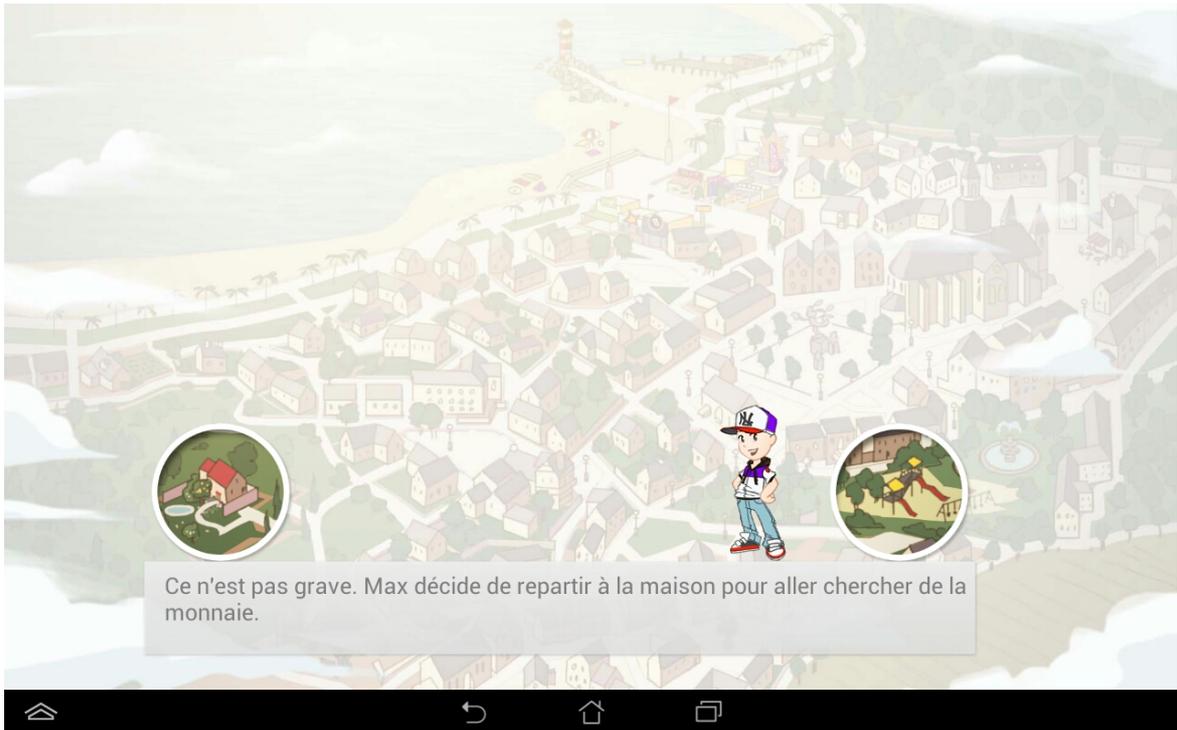
Control questions

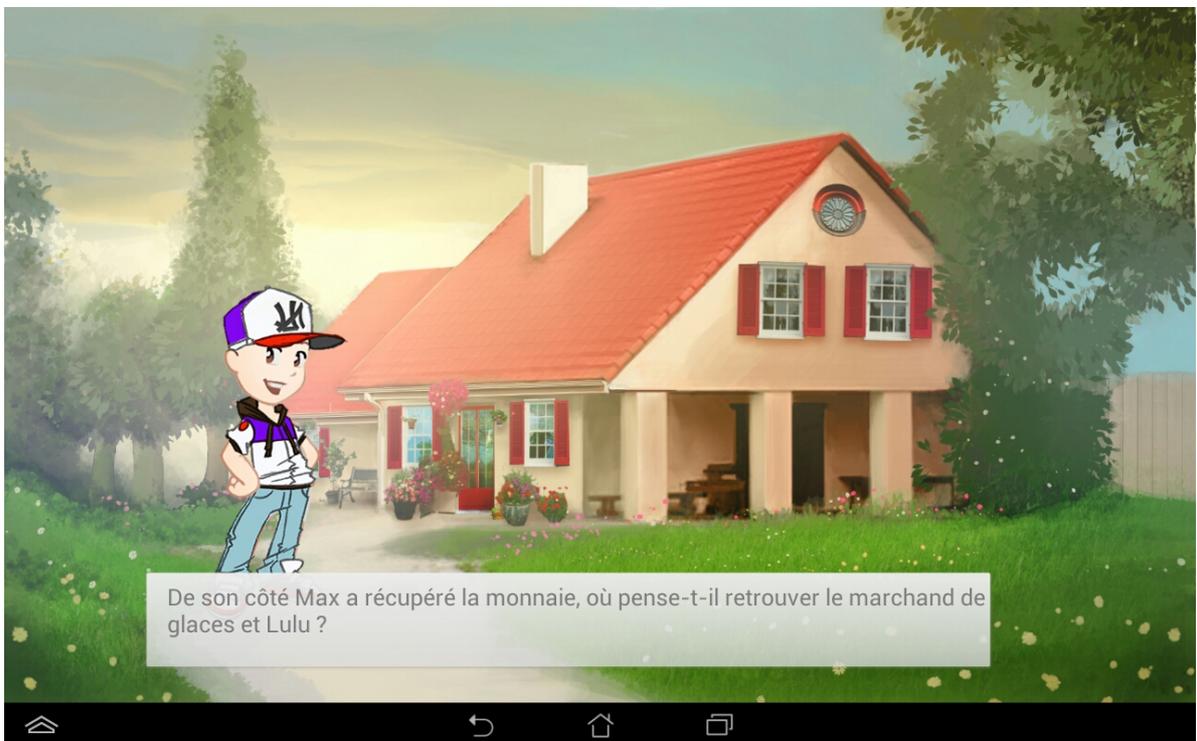
1. Does Mary know that the ice-cream van is at the church?
2. Does John know that the ice-cream man has talked to Mary?
(False-Belief version only)
3. Where did Mary go for her ice cream?

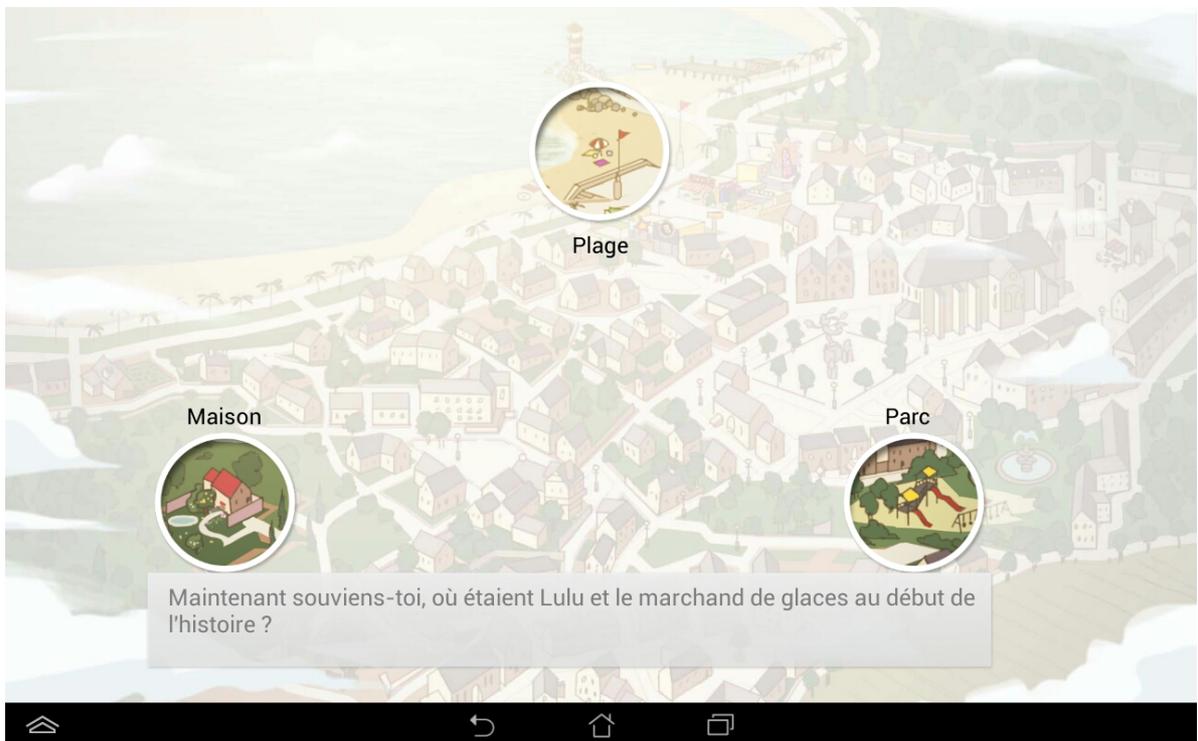
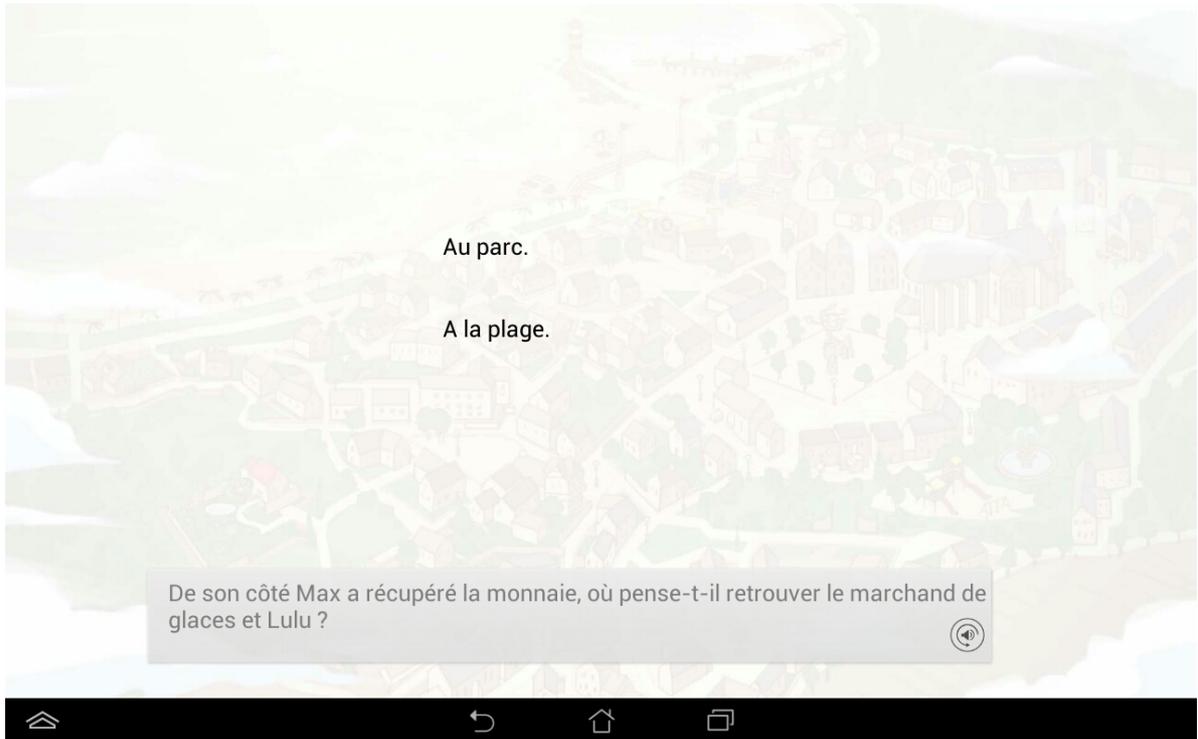
Annexe 6 – Illustrations de l'application ToM[®]

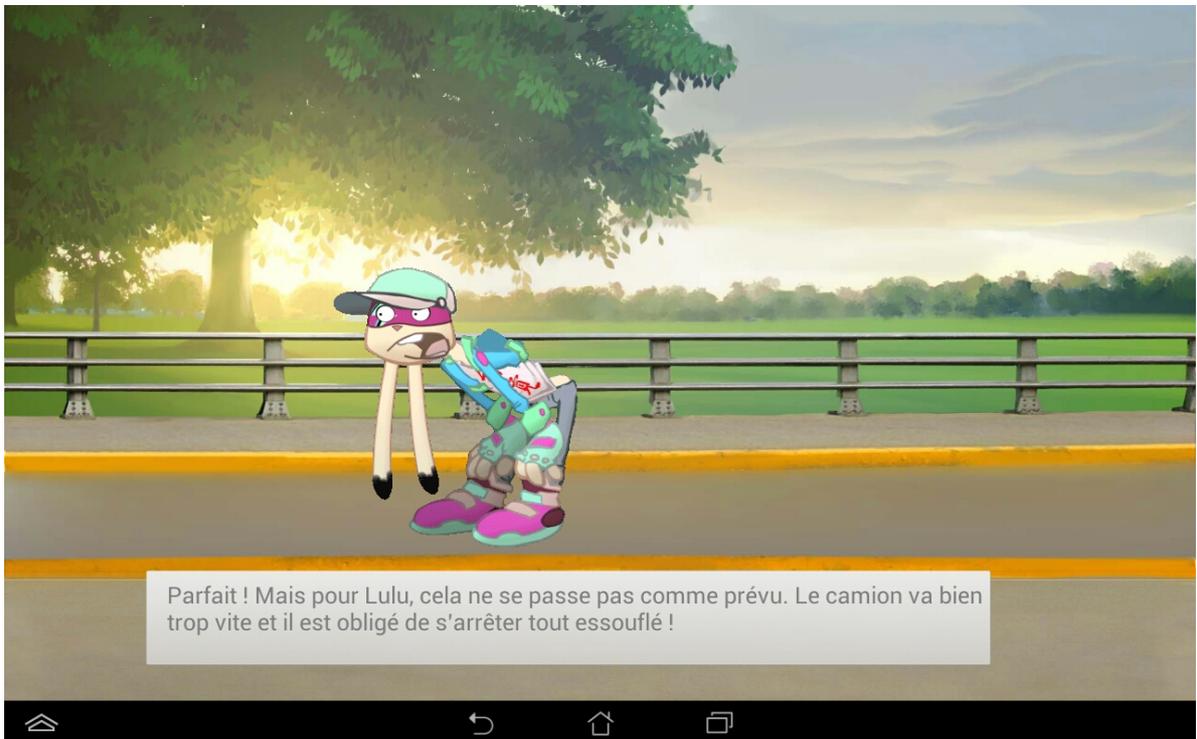






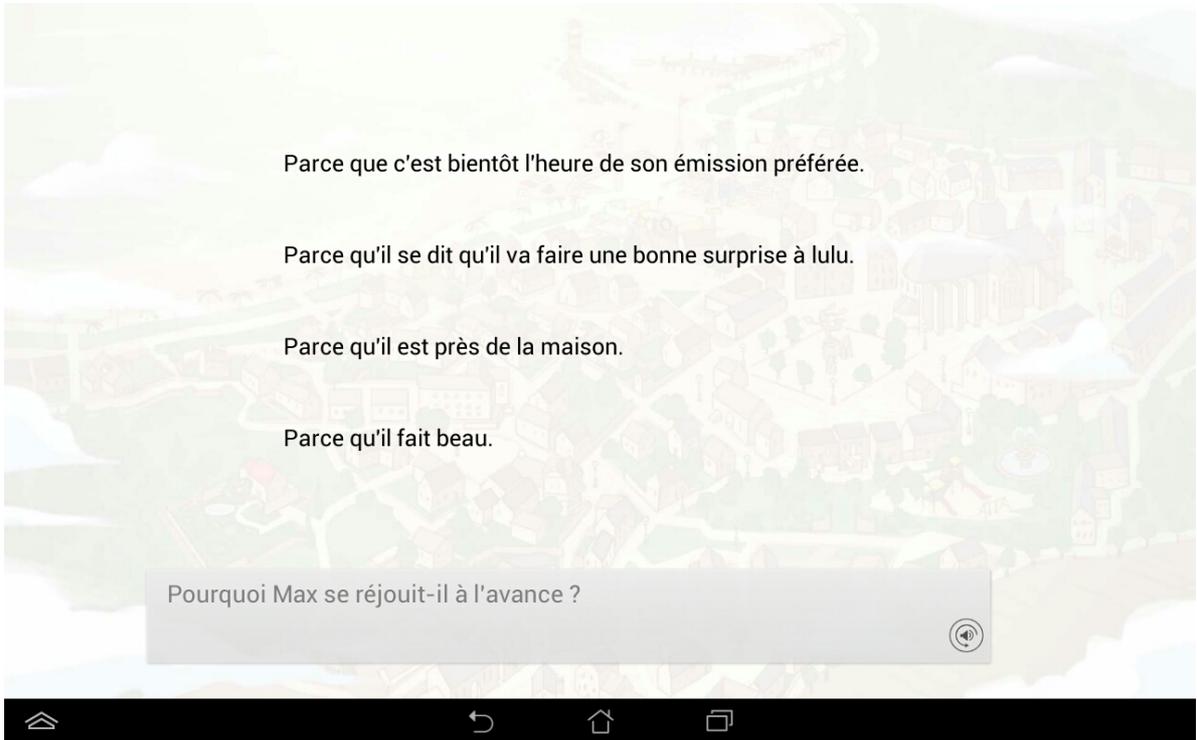






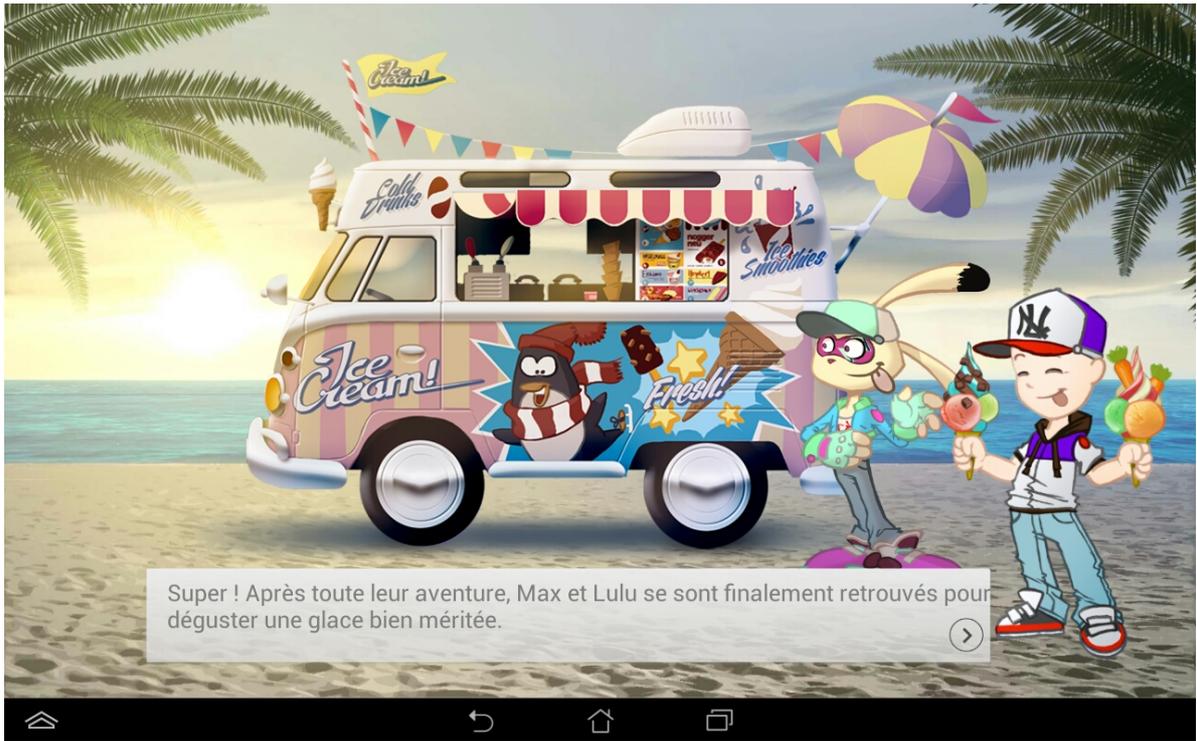


Mais sur le chemin du retour, Max croise par hasard le marchand de glaces et il lui vient une idée. Il achète deux glaces et se réjouit à l'avance.

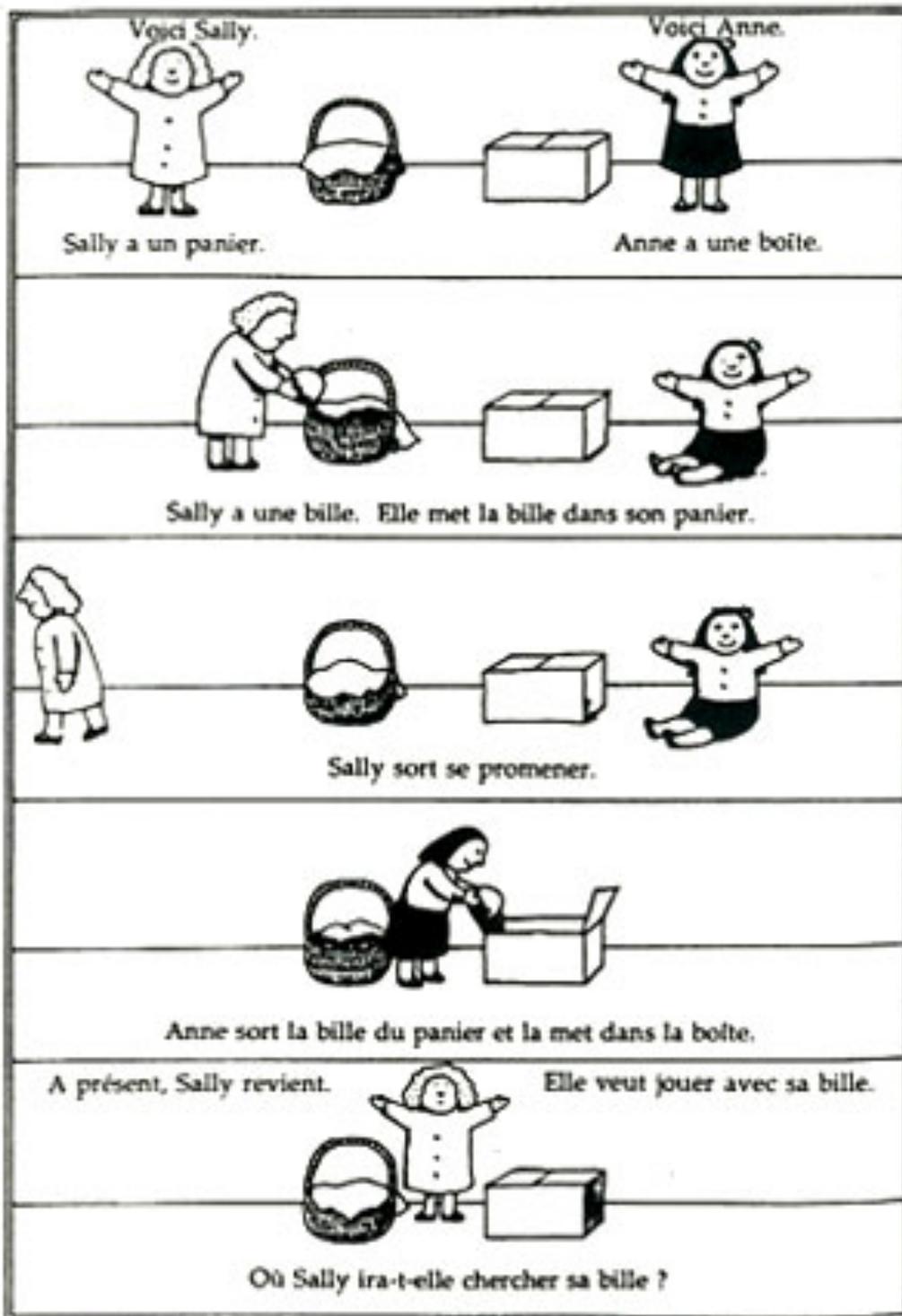


- Parce que c'est bientôt l'heure de son émission préférée.
- Parce qu'il se dit qu'il va faire une bonne surprise à lulu.
- Parce qu'il est près de la maison.
- Parce qu'il fait beau.

Pourquoi Max se réjouit-il à l'avance ?

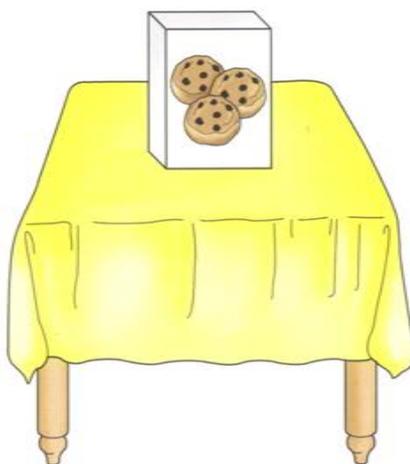


Annexe 7 – Tâche de Sally et Anne



Annexe 8 – Questions sélectionnées de la NEPSY II

Question 1



1. Dire : **Quand Alex a ouvert la boîte de réserve de biscuits, il a vu que sa maman y avait mis des spaghettis. Ça l'a rendu triste et il a rangé la boîte. Son frère est arrivé. Qu'a-t-il pensé qu'il y avait dans la boîte ?**

1 point [toute réponse indiquant que l'enfant a compris qu'un aliment autre que des spaghettis ou des pâtes ne se trouve pas dans la boîte]

Biscuits

Gâteaux

Sucreries

Crackers

0 point [toute réponse qui n'indique pas que l'enfant a compris qu'un aliment autre que des spaghettis ou des pâtes se trouve dans la boîte]

Spaghettis

Pâtes

Nouilles

Ne sait pas (NSP)

Question 2



2. Dire : **Maya et sa maman regardent la vitrine d'un magasin. La maman aimerait acheter un nouveau canapé. Qu'est-ce que la maman [montrer] pense que Maya [montrer] aimerait acheter ?**

1 point [toute réponse indiquant que la maman pense que l'enfant aimerait acheter la poupée]

La poupée

La maman pense qu'elle aimerait acheter la poupée sur le canapé

Le jouet

La marionnette

0 point [toute réponse n'indiquant pas que la maman pense que l'enfant aimerait acheter la poupée]

Un nouveau canapé

Elle veut rentrer

Ne sait pas (NSP)

Question 6 (matériel nécessaire : 2 boîtes, l'une remplie de cubes, l'autre remplie de crayons)

6. Placer les deux boîtes sur la table. Ne pas secouer la boîte contenant les crayons ni divulguer, d'une façon ou d'une autre, le contenu de la boîte avant que la consigne ne le précise. Placer la boîte contenant les cubes devant l'enfant et demander : **Qu'est-ce qu'il y a dans cette boîte ?** Ne pas laisser l'enfant prendre la boîte.

Si l'enfant dit : « Des cubes », ouvrir la boîte et dire : **Oui, cette boîte contient des cubes.** Si l'enfant donne une autre réponse que des cubes, dire : **Voyons cela.** Ouvrir la boîte et montrer les cubes à l'enfant. Dire : **Cette boîte est pleine de cubes.**

Placer la boîte contenant les crayons devant l'enfant et demander : **Qu'est-ce qu'il y a dans cette boîte ?** Ne pas laisser l'enfant prendre la boîte. Si l'enfant donne une autre réponse que des cubes, montrer l'étiquette sur la boîte. Quand l'enfant dit « Des cubes », dire : **Voyons cela.** Ouvrir la boîte et renverser les crayons sur la table. Dire : **Ce ne sont pas des cubes ! Remettons les crayons dans la boîte.** Placer les crayons dans la boîte et remettre le couvercle.

Dire : **Si ton ami arrivait maintenant, que penserait-il qu'il y a dans cette boîte ?** [montrer la boîte contenant les crayons].

1 point

Des cubes (des carrés, des formes)

Indique l'étiquette sur la boîte

0 point

Des crayons

Toute autre réponse que des cubes (des carrés, des formes)

Ne sait pas (NSP)

Question 8



8. Dire : Rémi et Patrick voulaient faire un tour de grande roue. Audrey et Sabine ne voulaient pas. Elles ont décidé de faire un tour de manège. Quand les garçons sont arrivés à la grande roue, la queue était trop longue. Alors, à la place, ils sont allés à la maison hantée. Lorsque le tour de manège d'Audrey et Sabine s'est terminé, elles sont allées chercher les garçons. Où devraient-elles aller les chercher, à la maison hantée ou à la grande roue ?

1 point

La grande roue

0 point

La maison hantée

Toute autre réponse

Question 14

14. Dire : Cette histoire ressemble beaucoup à l'histoire que j'ai lue tout à l'heure, mais écoute, il y a quelque chose de différent.

L'agneau Lorette a demandé à Maman brebis si elle pouvait aller jouer. Sa maman lui a dit, « Oui chérie, mais ne t'approche pas de la forêt. Monsieur Loup s'y cache ». Lorette est partie jouer à cache-cache avec ses amis. Elle a couru se cacher dans les bois, derrière un arbre. C'est alors qu'elle a vu un gros mouton avec une fourrure blanche, un long nez et de grandes dents, qui souriait en s'approchant d'elle. Soudain, un drôle d'ours à fourrure brune est arrivé dans les bois en grognant très fort et a fait fuir le gros mouton. Lorette a eu si peur qu'elle est rentrée chez elle en courant. Grand-mère brebis l'a embrassée et a dit : « Maman va bientôt rentrer » et a souri intérieurement. A ce moment-là, Maman brebis est arrivée par le chemin, hors d'haleine. Sa fourrure était trempée et brune par endroits. Lorette a couru vers elle et a dit : « Maman, je n'irai plus jamais dans les bois. Il y a là un drôle d'ours brun qui grogne ! ». Maman a embrassé Lorette en éclatant de rire.

- A. Demander : **Qui était le drôle d'ours brun ?**

1 point [toute réponse indiquant que Maman brebis était le drôle d'ours brun]

Maman brebis

Maman

La mère de Lorette

0 point [toute réponse n'indiquant pas que Maman brebis était le drôle d'ours brun]

Le mouton

- B. Demander : **Pourquoi Grand-mère brebis a-t-elle souri intérieurement en embrassant Lorette ?**

2 points [toute réponse indiquant que la Grand-mère était au courant de la supercherie, qu'elle était contente de savoir Lorette hors de danger, ou qu'elle était contente que Lorette ait appris qu'il ne faut pas aller dans les bois]. Tous les noms et pronoms sont acceptables.

Elle savait que Maman brebis était l'ours

Elle savait Lorette en sécurité

Elle savait que la maman de Lorette l'avait dupée

Elle savait que Lorette allait bien

Elles lui avaient joué un tour

Elle s'est dit : « ça lui servira de leçon »

Elle savait (pour la supercherie)

1 point [toute réponse indiquant que la Grand-mère était au courant de la supercherie, qu'elle était contente de savoir Lorette hors de danger, ou qu'elle était contente que Lorette ait appris qu'il ne faut pas aller dans les bois, sans rencontrer les critères pour obtenir 2 points]. Tous les noms et pronoms sont acceptables.

Lorette n'irait plus dans les bois

Elle savait que quelque chose était arrivé

0 point [toute réponse n'indiquant pas que la Grand-mère était au courant de la supercherie, qu'elle était contente de savoir Lorette hors de danger, ou qu'elle était contente que Lorette ait appris qu'il ne faut pas aller dans les bois]

Elle était rentrée à la maison

Elle était contente de la voir

Elle était contente