

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 38

NOUVEAUTES DANS LE TRAITEMENT
DES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS (TOC)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Kenza TAZI

Née le 05 Novembre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Trouble obsessionnel compulsif – Nouveaux – Traitements.

JURY

Mr. M. Z. BICHA

Professeur de Psychiatrie

Mme. F. Z. SEKKAT

Professeur de Psychiatrie

Mr. H. KISRA

Professeur de Psychiatrie

Mme. M. SABIR

Professeur de Psychiatrie

Mme. M. BOUTARBOUCH

Professeur de Neurochirurgie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحاننا لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم"

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHTA Mohamed Zakariya*

Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique



EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie



JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Remerciements

A Monsieur le Professeur M.Z. BICHA, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Veuillez trouver ici, l'expression de ma reconnaissance et de ma parfaite considération.

A Madame le Professeur F.Z. SEKKAT,

*pour avoir accepté de diriger ma thèse et pour m'avoir accompagnée
et orientée durant la réalisation de ce travail. Je vous suis très
reconnaissante pour la pertinence de vos conseils, et pour la gentillesse,
la bienveillance et la disponibilité dont vous avez fait preuve durant
cette période. Veuillez trouver ici, l'expression de ma sincère gratitude
et de ma profonde admiration.*

*A Monsieur le Professeur H. KISRA,
Madame le Professeur M. SABIR,
et Madame le Professeur M. BOUTARBOUCH,*

*pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.
Je vous remercie pour le temps précieux que vous m'avez accordé.
Veuillez trouver ici, l'expression de ma reconnaissance
et de mon plus profond respect.*

*A tous mes professeurs de médecine,
pour leur enseignement et leur implication
dans la transmission de leur immense savoir aux étudiants.*

*A tous les patients qui ont croisé mon chemin durant
mon cursus de médecine générale,
pour tout ce que j'ai appris à leurs côtés, et pour avoir nourri
et avivé en moi l'envie de soigner, d'aider, de partager, d'échanger et
d'exercer ce noble métier que je considère comme le plus beau du monde.*



Dedicaces

A mes chers parents,

pour qui toutes les dédicaces du monde ne sauraient suffire afin d'exprimer mon amour et ma gratitude. Je leur dois mon éternelle reconnaissance pour la personne que je suis aujourd'hui. Grâce à leurs efforts pour mon éducation, ils ont su m'inculquer toutes les valeurs dont doit être doté un bon médecin, à savoir le sérieux, la droiture, la franchise, la rigueur, la ponctualité, le perfectionnisme, le respect, la générosité, la simplicité, le savoir-vivre et enfin l'amour des autres. Ils ont toujours été présents, par leur amour et leur soutien inconditionnel, à la fois moral et matériel, dans tout ce que j'ai entrepris dans ma vie. Ils m'ont appris à tirer le meilleur de moi-même. Ils ont toujours cru en moi, même dans mes moments de doute ou de faiblesse. Les rendre fiers de moi a toujours été ma plus grande source de motivation. Ils m'ont toujours encouragée à bâtir de grands rêves, à faire de mes ambitions des objectifs réels, et m'ont toujours bordée et accompagnée afin de les réaliser. Aujourd'hui est l'accomplissement de l'un de mes plus grands rêves, et je suis plus que jamais heureuse de le partager avec ces deux êtres, en devenant sous leurs yeux Docteur en Médecine. Je leur dédie ce diplôme avec tout mon amour et mon respect.

*A mon adorable mari et mon compagnon de route,
pour sa présence infailible à mes côtés, pour sa patience
et son soutien inconditionnel à la fois moral et matériel,
pour son implication et son enthousiasme contagieux
à l'égard de mes travaux
comme dans la vie en général. Je lui suis reconnaissante
de m'avoir épaulée et supportée tout le long de mon travail,
et de m'avoir tenu la main jusqu'aux dernières lignes de cette thèse.*

A Salma, Ghali et Zineb,

*pour la joie de vivre qu'ils me transmettent tous les jours
et pour leur amour et leur soutien. Ma vie n'aurait jamais
été aussi merveilleuse sans eux,*

A Lalla Badia, pour tout l'amour qu'elle m'a donné

*depuis toute petite et pour sa douceur, sa bonté et sa générosité à
l'égard de ses petits-enfants.*

A la mémoire de mon grand-père,

*Allah Y Rahmou, qui a toujours été pour moi un exemple de sagesse et
d'altruisme, pour sa bienveillance et ses précieux conseils. J'aurais
tellement aimé qu'il soit présent à nos côtés aujourd'hui.*

*A Lalla Rhita, pour ses prières et ses encouragements.
Que Dieu la garde pour moi et pour tous ces petits enfants.*

*A mes chers beaux-parents, pour m'avoir accueillie aussi
chaleureusement dans leur famille, pour leur gentillesse, leur
bienveillance et leur épaulement.*

*A ma Tatie Karima chérie
, pour m'avoir toujours bordée et soutenue, surtout en l'absence de mes
parents, pour avoir toujours été là à nos côtés, ma petite famille et moi,
dans les meilleurs moments comme dans les pires et pour nous avoir
toujours considérés comme ses propres enfants.*

*A mes chères amies et consœurs Hasna Azendour, Hasnaa Stitou,
Manal et Houda , pour leur amitié sincère et pour
tous les bons moments que nous avons partagés ensemble
durant ces sept années de médecine.*

*A toutes les personnes qui ont fait partie
de ma vie durant mes années d'études supérieures et qui ont contribué,
de près ou de loin, à ma réussite, ne serait-ce que par un geste,
un mot ou un sourire.*

ABREVIATIONS

AINS	: Antiinflammatoires Non Stéroïdiens
AMS	: Aire Motrice Supplémentaire
APA	: American Psychiatric Association
BNST	: Bed Nucleus of Stria Terminalis
BT STEPS	: Programme informatique de TCC par entretiens téléphoniques informatisés
CAC	: Compulsive Activity Checklist
CCA	: Cortex Cingulaire Antérieur
CCSG	: Clomipramine Collaborative Study Group
CE	: Conformité Européenne
CGI-I	: Clinical Global Impressions – Improvement
COF	: Cortex Orbito-Frontal
COMET	: Competitive Memory Training
CPF	: Cortex Préfrontal
CPF DL	: Cortex Préfrontal Dorsolatéral
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT	: Electro-convulsivothérapie
EEG	: Electroencéphalogramme
EMDR	: Désensibilisation et Retraitement par les Mouvements Oculaires
EPA	: Acide Eicosa-Pentanoïque
EPR	: Exposition avec Prévention de la Réponse
ESPT	: Etat de Stress Post-Traumatique

FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Acide Gamma-Amino-Butyrique
IBA	: Approche Basée sur les Inférences
IMAO	: Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	: Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
IRN	: Inhibiteurs de la Recapture de la Noradrénaline
IRS	: Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine
IRSN	: Inhibiteurs de le Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
KSP	: Karolinska Scales of Personality
MBCT	: Mindfulness based cognitive therapy – Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience
NAC	: N-Acétyl-Cystéine
NICE	: UK National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	: Acide N-Méthyl-D-Aspartique
NST	: Noyau Sous-Thalamique
PANDAS	: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with Streptococcal Infections
POC	: Personnalité Obsessionnelle Compulsive
rTMS	: Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive
RVI	: Réponse Vocale Interactive
SCP	: Stimulation Cérébrale Profonde

TAG	: Trouble Anxieux Généralisé
TBI	: Thérapie Basée sur les Inférences
TCA	: Trouble de Conduite Alimentaire
TCC	: Thérapie Cognitivo-Comportementale
TDAH	: Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
tDCS	: Stimulation Transcrânienne à Courant Direct
tDCS	: Stimulation Transcrânienne à Courant Direct
TDM	: Tomodensitométrie
TEMP	: Tomographie par Emission Mono-photonique
TEP	: Tomographie par Emission de Positrons
TOC	: Trouble Obsessionnel Compulsif
VC/VS	: Partie Ventrale de la Capsule interne et Striatum Ventral adjacent
VOC	: Validity of Cognition
α-EEG	: α -Electroencéphalogramme
rTMS	: Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive guidée par α - Electroencéphalogramme

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION.....	2
II- GENERALITES SUR LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS (TOC)	5
A) Définition et historique.....	5
1/ Définition.....	5
2/ Historique et évolution du concept.....	6
B) Epidémiologie.....	7
1/ Prévalence.....	7
4/ Facteurs de risque.....	8
a) Génétiques.....	8
b) Tempéramentaux.....	8
c) Traumatiques.....	8
C) Etiopathogénie	9
1/ La théorie psychanalytique	9
a) La psychasthénie de Janet	9
b) La névrose obsessionnelle de Freud.....	9
2/ La théorie cognitivo-comportementale.....	10
a) Le modèle comportemental.....	10
b) Le modèle cognitif.....	10
3/ Les facteurs neuro-anatomiques.....	12
D) Le diagnostic du TOC	15
1/ Les critères diagnostiques du DSM-V	15
2/ Les formes cliniques.....	17
a) Selon la balance obsessions/compulsions	17

b) Selon la thématique des symptômes.....	17
E) L'évaluation de la sévérité du TOC.....	20
F) Les comorbidités.....	22
G) Les diagnostics différentiels	22
1/ Les troubles anxieux.....	22
2/ Le trouble dépressif caractérisé.....	23
3/ Le trouble bipolaire	23
4/ Les tics.....	23
5/ Les troubles des conduites alimentaires.....	23
6/ Les troubles psychotiques	24
7/ Les autres troubles obsessionnels compulsifs et apparentés	24
8/ La personnalité obsessionnelle compulsive	24
9/ L'Etat de Stress Post-Traumatique (ESPT)	24
10/ Le jeu pathologique	24
H) L'évolution et les complications.....	25
III- LES THERAPIES CLASSIQUES DES TROUBLES OBSESSIONNELS	
COMPULSIFS	27
A) Le traitement pharmacologique	27
1/ Les antidépresseurs sérotoninergiques	27
a) Le mode d'action des antidépresseurs sérotoninergiques	27
b) Les principales molécules en monothérapie :	28
b.1/ La clomipramine.....	28
b.1.1/ Les débuts de l'utilisation de la clomipramine dans le TOC	28
b.1.2/ L'origine de l'effet anti-TOC de la clomipramine	29
b.1.3/ Voies d'administration de la clomipramine.....	31

b.2/ Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).....	34
b.2.1/ Les débuts de l'utilisation des ISRS dans le TOC.....	34
b.2.2/ Quel ISRS choisir ?.....	43
c) Règles de prescription des antidépresseurs sérotoninergiques	44
c.1/ Le choix de l'antidépresseur	44
c.2/ Instauration du traitement et posologies.....	44
c.3/ Délai d'action.....	45
c.4/ Durée du traitement.....	45
d) Evaluation de l'efficacité du traitement antidépresseur.....	46
e) Effets indésirables des antidépresseurs sérotoninergiques.....	47
e.1/ Effets indésirables de la clomipramine.....	48
e.2/ Effets indésirables des ISRS.....	49
e.2.1/ Effets secondaires de la fluvoxamine	49
e.2.2/ Effets secondaires de la fluoxétine	50
e.2.3/ Effets secondaires de la paroxétine	50
e.2.4/ Effets secondaires de la sertraline	50
e.2.5/ Effets secondaires du citalopram.....	50
f) Cas d'échec du traitement initial.....	51
f.1/ L'augmentation des posologies	51
f.2/ Le changement du traitement	51
f.3/ Les associations médicamenteuses	52
2/ Les traitements pharmacologiques associés.....	53
a) Les antipsychotiques.....	53
b) Les anxiolytiques.....	54
c) Les thymorégulateurs.....	54

d) La Buspirone :	55
B) Les Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC)	55
1/ Les techniques comportementales : L'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR)	57
a) Les principes de la thérapie comportementale par Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR)	57
b) La pratique de l'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR)	58
c) Les débuts de l'utilisation de l'EPR dans le TOC	60
d) L'efficacité thérapeutique de l'EPR dans le TOC	61
d) L'EPR assistée par ordinateur ou à l'aide d'un thérapeute	62
f) L'EPR en individuel et en groupe	62
g) Les limites des techniques comportementales par EPR :	63
2/ Les techniques cognitives : La Restructuration cognitive	64
b) La pratique de la thérapie cognitive	65
b.1/ Première étape : L'explication du modèle cognitif	65
b.2/ Deuxième étape : La différenciation des pensées	66
b.3/ Troisième étape : La discussion des pensées automatiques	67
b.3.1/ Les preuves et les arguments pour et contre	67
b.3.2/ Les interprétations	67
b.3.3/ Le décentrage ou « double standard »	67
b.3.4/ L'avocat du diable	68
b.3.5/ La recherche d'informations et le recueil d'avis extérieurs	68
b.3.6/ Le calculs des probabilités de catastrophe	68
b.3.7/ Le camembert des responsabilités	68
b.3.8/ L'expérience comportementale	68

b.4/ Quatrième étape : Le repérage des schémas sous-jacents	69
b.5/ Cinquième étape : La remise en question des schémas cognitifs	69
c) L'efficacité thérapeutique des thérapies cognitives comparée à celle de l'EPR	69
d) Les limites des techniques cognitives	71
C) Le choix du traitement	72
IV- LES NOUVEAUX TRAITEMENTS ET LES TRAITEMENTS A L'ETUDE DANS LES	
TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS :	75
A) Les nouvelles approches dans la psychothérapie du TOC.....	76
1/ Les nouvelles techniques neurocomportementales	76
a) Un nouveau modèle explicatif du TOC : Le modèle neurocomportemental.....	76
b) La psychoéducation à la base de la thérapie cognitive	78
c) Les nouvelles techniques comportementales	81
c.1/ La contamination totale	81
c.2/ Le décalage	83
c.3/ La provocation et le sabotage	84
c.4/ La nomination et le laisser-couler	85
2/ La Thérapie Basée sur les Inférences (TBI) :	89
a) Les origines de la TBI.....	89
a.1/ Un nouveau modèle cognitif du TOC : L'Approche Basée sur les Inférences (IBA) .	89
a.2/ Les principales erreurs d'inférence selon l'Approche Basée sur les Inférences	90
a.2.1/ L'inférence inversée	91
a.2.2/ L'absence d'évidences fondées sur la réalité	91
a.2.3/ L'utilisation d'informations provenant d'une modalité non pertinente	91
a.2.4/ L'utilisation d'associations non pertinentes :	92
c) L'efficacité thérapeutique de la TBI dans le TOC.....	95

3/ La Thérapie Cognitive Basée sur la Pleine Conscience.....	96
4/ La Désensibilisation et le Retraitement par les Mouvements Oculaires (EMDR):	98
a) La découverte de l'EMDR	98
b) Les principes de l'EMDR	99
c) L'efficacité thérapeutique de l'EMDR dans le TOC	103
5/ La Thérapie Cognitivo-comportementale par Entretiens Téléphoniques Informatisés et Internet.....	105
a) La Thérapie Cognitivo-comportementale par Entretiens Téléphoniques Informatisés : Le BT STEPS.....	105
b) La Thérapie Cognitivo-comportementale par Internet	106
B) Les nouvelles molécules dans le traitement du TOC.....	107
1/ Les agents sérotoninergiques	107
a) L'ondansétron.....	107
b) La trazodone.....	108
2/ Les agents glutamatergiques	108
a) La mémantine.....	108
b) Le riluzole.....	109
c) Le topiramate	110
d) Le mavoglurant	111
e) Le N-acétylcystéine	111
3/ Les agents GABA-ergiques : La gabapentine.....	112
4/ Les agents noradrénergiques et dopaminergiques.....	112
a) Les amphétamines : Le méthylphénidate et la dextroamphétamine	112
b) Le bupropion.....	113

5/ Les antihypertenseurs	114
a) Le pindolol	114
b) La prazosine	114
6/ Les antibiotiques	115
a) La D-cyclosérine	115
b) La minocycline	115
7/ Les antiviraux : L'amantadine	116
8/ Les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Le célécoxib	116
9/ Les dérivés opiacés	117
a) La morphine	117
b) Le tramadol	118
10/ Les acides gras oméga-3	118
11/ L'agomélatine :	119
12/ L'inositol :	119
13/ Le flutamide	120
14/ L'ocytocine	120
C) La place de la neurochirurgie dans le TOC	121
1/ La définition du TOC résistant	123
2/ Les indications de la neurochirurgie dans le TOC	124
4/ Les techniques neurochirurgicales dans le TOC	125
a) La psychochirurgie lésionnelle ou d'ablation	125
a.1/ Les principes de la psychochirurgie lésionnelle dans le TOC	125
a.2/ La description des techniques de psychochirurgie ablativ	126
a.2.1/ La capsulotomie antérieure bilatérale	126
a.2.2/ La cingulotomie antérieure bilatérale	127

a.2.3/ La tractotomie sous-caudée.....	127
a.2.4/ La leucotomie limbique	127
a.3/ L'efficacité thérapeutique des techniques chirurgicales d'ablation dans le TOC	128
a.3.1/ L'efficacité thérapeutique de la capsulotomie antérieure bilatérale dans le TOC.....	128
a.3.2/ L'efficacité thérapeutique de la cingulotomie antérieure bilatérale dans le TOC.....	131
a.3.4/ L'efficacité thérapeutique de la leucotomie limbique dans le TOC	136
a.4/ Les effets indésirables des techniques chirurgicales d'ablation.....	137
a.4.1/ Les complications de la capsulotomie	137
a.4.2/ Les complications de la cingulotomie	138
a.4.3/ Les complications de la tractotomie sous-caudée	139
a.4.4/ Les complications de la leucotomie limbique	140
b) La psychochirurgie fonctionnelle : la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), une révolution thérapeutique dans le TOC	142
b.1/ Les principes et le déroulement de la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)	142
b.2/ L'efficacité thérapeutique de la SCP dans le TOC	144
b.2.1/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du bras antérieur de la capsule interne dans le TOC.....	145
b.2.2/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du striatum ventral	146
b.2.3/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du noyau sous-thalamique dans le TOC ..	148
b.2.4/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du pédoncule thalamique inférieur dans le TOC	149
b.3/ Les effets indésirables de la SCP.....	150
b.3.1/ Les complications préopératoires de la SCP.....	150
b.3.2/ Les complications postopératoires de la SCP	150

c) L'efficacité thérapeutique de la SCP comparée à celle de la psychochirurgie lésionnelle	152
D) Les techniques non chirurgicales de neuromodulation cérébrale dans le TOC	154
1/ La Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS).....	154
a) Les principes de la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS)	154
b) L'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le TOC	155
c) Les effets indésirables de la rTMS	162
2/ La Stimulation Transcrânienne à Courant Direct ou Continu (tDCS) : Principes et efficacité thérapeutique dans le TOC	163
3/ L'Electro-convulsivothérapie (ECT) : Principes et efficacité thérapeutique dans le TOC..	165
V- CONCLUSION	167
RESUMES	168
ANNEXES	172
BIBLIOGRAPHIE	186



Introduction

I- INTRODUCTION

Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) est un trouble psychiatrique fréquent classé parmi les Troubles Obsessionnels Compulsifs et Apparentés dans le DSM-V et caractérisé par l'association d'obsessions et/ou de compulsions. Les obsessions sont des pensées, des idées, ou des images intrusives qui s'imposent au patient et qui génèrent chez lui une forte anxiété. Les compulsions, quant à elles, correspondent à des comportements répétitifs ou rituels ayant pour but de neutraliser l'anxiété et le mal-être générés par les obsessions. Cette maladie, dont le diagnostic est basé sur les critères cliniques du DSM-V, et dont l'étiopathogénie est très complexe, présente une grande hétérogénéité à la fois en ce qui concerne la thématique des symptômes mais aussi en ce qui concerne leur sévérité. Le TOC, quel que soit son type, entraîne une altération marquée de la qualité de vie des patients et engendre un coût socio-économique important pour la société.

Le traitement du TOC repose actuellement sur deux volets essentiels : un traitement pharmacologique basé sur les antidépresseurs sérotoninergiques, associé à une thérapie cognitive et comportementale, basée sur la restructuration cognitive et sur l'Exposition avec Prévention de la Réponse. Si ces thérapies, dites « classiques », ont clairement prouvé leur efficacité dans le TOC et sont parvenues à améliorer le pronostic autrefois péjoratif de la maladie, une proportion non négligeable de patients (25-30%) reste symptomatique malgré un traitement bien conduit. Ces échecs thérapeutiques sont le plus souvent rencontrés chez des patients souffrant d'un TOC dit « sévère » et « résistant ». Ces formes rebelles et invalidantes de TOC justifient la recherche d'autres moyens innovants dans la prise en charge de la maladie. Ces dernières années, plusieurs travaux de recherche se sont focalisés sur la possibilité de traiter le TOC par de nouvelles techniques à la fois pharmacologiques, psychothérapeutiques, neurochirurgicales et de neuromodulation non-chirurgicale. Plusieurs nouvelles techniques ont montré leur efficacité. Certaines ont été validées et d'autres sont toujours en cours d'étude.

Le but de cette revue de la littérature est de faire une mise au point sur les traitements proposés ou à l'étude dans le TOC et d'en déduire les perspectives d'avenir. Après avoir défini la maladie et exposé les thérapies classiques du TOC, leurs résultats et leurs limites, ce travail se penchera sur le recensement et la description des nouveaux traitements qui ont fait l'objet d'études évaluant leur efficacité thérapeutique dans le TOC.



Généralités

II- GENERALITES SUR LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS (TOC)

A) Définition et historique

1/ Définition

Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) est un trouble mental caractérisé par la présence d'obsessions et/ou de compulsions. (1)

Les obsessions sont des pensées, pulsions ou images récurrentes et persistantes qui sont ressenties comme intrusives, inopportunes et involontaires, et qui génèrent une anxiété ou une détresse importante chez la plupart des sujets.(1) Ces obsessions induisent des réponses émotionnelles aversives dont la gamme est relativement restreinte : le dégoût, la honte, le mal-être, l'anxiété, la peur et la panique.(2) Par ailleurs, ces obsessions ont pour particularités les efforts que fournit le patient pour s'en débarrasser, ainsi que la critique qu'il en fait (degré d'insight). (3) En effet, l'individu fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces obsessions (par exemple en évitant les déclencheurs ou en utilisant l'arrêt de la pensée), ou pour les neutraliser par d'autres pensées ou actions (par exemple en faisant une compulsions). (1) Les obsessions peuvent être centrées sur des thématiques multiples, allant de la peur d'être contaminé à celle de provoquer une catastrophe ou de perdre des objets importants.(3)

Les compulsions, ou rituels, sont des comportements répétitifs ou des actes mentaux que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.(1) Ces comportements se caractérisent par leur caractère contraignant, stéréotypé et répétitif.(2) Ils sont à l'origine d'une perte de temps et engendrent un handicap significatif.(1) Les compulsions peuvent s'exprimer de différentes façons, et la plupart des gestes de la vie quotidienne peuvent être concernés, comme se laver les mains durant trente minute, vérifier une dizaine de fois que son réveil est activé, ranger les vêtements de son armoire de façon symétrique et suivant un code de couleur ou répéter des prières.(3) Ces comportements peuvent prendre plusieurs heures dans la journée, se manifester à la maison, au travail ou dans la rue.(3)

La plupart des patients souffrant d'un TOC ont à la fois des obsessions et des compulsions. Les compulsions sont typiquement accomplies en réponse à une obsession, le but étant de diminuer le sentiment de détresse déclenché par cette dernière. (1) De même, l'obsession est dans la majorité des cas suivie, immédiatement ou en différé, de l'émission d'une compulsion. Obsession et compulsion constituent la clé de voûte du TOC, et leur association permet de porter de diagnostic. (2)

2/ Historique et évolution du concept

L'histoire du Trouble Obsessionnel Compulsifs (TOC) remonte à plusieurs siècles. En effet, les obsessions et les compulsions ont été décrites bien avant le développement de la psychiatrie, par les exorcistes, les confesseurs et les théologiens. (4) Dès la fin du Moyen Âge, le *Malleus Maleficarum* (1486), traité de psychopathologie et d'étude de la sorcellerie, édité à Strasbourg, mentionnait l'exécution d'un religieux qui proférait des insultes et était animé de gestes imprévisibles au moment des prières. (2)

Au début du XVIIIème siècle, le *Traité des Scrupules* (1717), écrit par le prêtre Jacques-Joseph Duguet, représente la première description systématique en langue française des obsessions. Il dépeint, à partir de l'expérience de la confession, ce que nous appelons aujourd'hui Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) et propose des méthodes psychologiques pour apaiser les âmes tourmentées. (5)

Ensuite, le XIXème siècle voit le début des travaux psychiatriques. Esquirol, dans son *Traité des Maladies Mentales* (1838), classe ce que nous appelons actuellement les obsessions dans le cadre des « monomanies affectives » ou « raisonnantes ». (2,4) Plus tard, en 1878, un neurologue allemand, Westphal, décrit les obsessions comme des idées parasites apparaissant dans un esprit intact et faisant intrusion dans le processus normal de la pensée, contre la volonté du sujet. Il propose d'appeler ce phénomène « névrose contrainte », Zwangneurose en allemand. (2,4)

Ce n'est qu'en 1903 que le psychologue Pierre Janet, dans son ouvrage *Les obsessions et la psychasthénie*, donne la première description claire et cohérente des obsessions-compulsions et propose une thérapeutique psychologique originale ainsi qu'un modèle

psychologique explicatif de la genèse de la pensée obsédante. Il assigne un rôle central à la psychasthénie. Selon lui, les obsessions-compulsions évolueraient en trois stades : la psychasthénie, les agitations forcées, les obsessions-compulsions. (2) En parallèle, Freud établit une séparation entre obsessions, phobie et hystérie qui s'est maintenue jusqu'à nos jours dans les classifications psychiatriques. Dans un article paru en Français dans la Revue Neurologique en 1895, il soutient que les obsessions ne peuvent être rattachées à la neurasthénie et ne résultent pas de la dégénérescence mentale. Selon lui, l'obsession correspond, d'une part, à une idée qui s'impose au patient et, d'autre part, à un état émotif associé. Il appelle alors ce trouble « Nevrose Obsessionnelle » (2,4)

Après une longue phase de stagnation, et un désappointement quant aux effets de la psychanalyse dans les obsessions-compulsions, un regain d'intérêt s'est manifesté à partir des années 1960. En effet, l'apparition des thérapies cognitivo-comportementales (TCC), ainsi que le développement des classifications et des études épidémiologiques, amènent à individualiser le trouble obsessionnel compulsif en tant qu'entité autonome, indépendamment de la personnalité obsessionnelle. Au début des années 1980, on commence à utiliser le terme de trouble obsessionnel compulsif (TOC) dans les éditions successives du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). (2,4) La cinquième et dernière édition du DSM a retiré le TOC de la catégorie des Troubles Anxieux pour le placer dans une nouvelle catégorie appelée Troubles Obsessionnels Compulsifs et Apparentés. (1)

B) Epidémiologie

1/ Prévalence

Les études épidémiologiques montrent que la prévalence à six mois du TOC se situe entre 0,7% et 2,2% de la population générale, et que sa prévalence sur la vie entière se situe entre 1,9% et 3,2%. Il figure ainsi au quatrième rang des troubles mentaux, derrière la dépression majeure, les phobies et la dépendance aux substances psychoactives.(4)

2/ Sexe-ratio

Le sexe-ratio du TOC est voisin de 1.(4) Chez les adultes, les femmes sont touchées à un taux légèrement supérieur à celui des hommes, alors que chez l'enfant, les garçons sont plus souvent affectés.(1)

3/ Age de début

Les troubles débutent souvent tôt dans la vie, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. 60% des patients ont leurs premiers symptômes avant 25 ans, mais 30% ont leurs premiers symptômes entre 5 et 15 ans.(4) Par ailleurs, les hommes ont un âge de début du TOC plus précoce que celui des femmes.(1) Le début des symptômes étant habituellement progressif, et les patients ayant tendances à cacher leurs problèmes, le diagnostic du TOC n'est souvent posé qu'après une longue durée d'évolution de la maladie, lorsque cette dernière atteint le seuil des complications familiales et professionnelles graves.(4)

4/ Facteurs de risque

a) Génétiques

Le taux de TOC chez les apparentés biologiques de premier degré de sujets adultes ayant un TOC est approximativement le double de celui des apparentés biologiques de premier degré de sujets n'en souffrant pas. Toutefois, le taux est multiplié par 10 chez les apparentés biologiques de premier degré de sujets ayant un TOC ayant débuté durant l'enfance ou l'adolescence.(1)

b) Tempéramentaux

Une plus grande tendance à internaliser les symptômes, une émotionnalité négative plus grande et une inhibition comportementale durant l'enfance sont des facteurs de risque possibles.(1)

c) Traumatiques

Des événements stressants déclenchent le TOC dans 30% des cas environ : mariage, accouchement, avortement, conflit familial, maladie physique, surcharge de travail, difficultés professionnelles, accident, agression physique ou psychologique.(4)

C) Etiopathogénie

1/ La théorie psychanalytique

La psychanalyse demeure une théorie explicative incontournable du fonctionnement psychique humain dans le TOC. Au début du XXème siècle, Pierre Janet et Sigmund Freud proposent les premiers modèles étiologiques de ce trouble.(3)

a) La psychasthénie de Janet

Janet est un des premiers à avoir proposé un modèle étiologique du TOC, et ce grâce à de nombreuses observations cliniques. Selon lui, les pensées obsédantes résulteraient d'une baisse de tension de l'état psychologique du patient, appelée état psychasthénique, et permettant la libération du contenu de structures mentales inférieures non accessibles de manière consciente par le patient. Les obsessions représenteraient alors une perte de contrôle de la pensée consciente et l'émergence de pensées issues de structure mentales inférieures.(3) Les compulsions, quant à elles, seraient des comportements effectués en réponse aux obsessions, que le sujet se sent contraint d'effectuer afin de diminuer la détresse engendrée par ces obsessions, ce qui n'est que temporairement efficace. En effet, l'action effectuée par le patient est presque toujours accompagnée d'un doute concernant l'efficacité de cette action, et d'un sentiment d'incomplétude motivant la répétition de l'action, ce qui explique le maintien du comportement dans le TOC.(3)

b) La névrose obsessionnelle de Freud

Freud s'inspire de la notion de psychasthénie, et plus particulièrement de l'importance de la tension psychologique et du retour des pensées inconscientes dans la génération des obsessions, et propose une nouvelle explication psychanalytique du TOC.(3) La névrose obsessionnelle, ou névrose de contrainte de Freud, traduite de l'allemand *Zwangneurose*, suppose une régression du sujet au stade anal, qui est associé à la notion de contrôle.(3) Cette névrose est caractérisée par le refoulement d'une représentation inconsciente qui n'est pas supportable par le Surmoi, générant ainsi un conflit intrapsychique à l'origine de l'angoisse et du sentiment de culpabilité, tous les deux retrouvés dans le TOC.(2,3) La conception de Freud, inspirée de celle de Janet, permet d'expliquer le mécanisme du TOC d'un point de vue dynamique. Aujourd'hui, il n'existe aucune validation scientifique ou expérimentale de ce modèle.(3)

2/ La théorie cognitivo-comportementale

a) Le modèle comportemental

Le modèle comportemental est fondé sur l'existence d'une activation émotionnelle anormalement élevée chez les sujets qui présentent un TOC. Lorsque cette activation émotionnelle atteint un seuil critique, le sujet associe son état interne d'activation à un stimulus environnemental, selon un phénomène de « pseudoconditionnement ».(4) Le TOC pourrait être alors expliqué par un phénomène de conditionnement pavlovien, avec l'association d'un stimulus à l'origine neutre à des émotions négatives et génératrices d'anxiété. Le stimulus, initialement neutre, devient conditionnel, capable de générer cette anxiété et ces émotions désagréables.(3) Par ailleurs, les manifestations obsessionnelles peuvent être expliquées par un trouble de l'habituation et de l'apprentissage.(4) La pensée obsessionnelle serait alors un stimulus interne non pathologique qui ne parviendrait pas à entraîner une réponse d'habituation émotionnelle. L'obsession est maintenue par la diminution de l'anxiété apportée par la compulsion et l'évitement. Les compulsions ont alors une fonction de soulagement à court terme, mais renforcent le trouble à long terme. Le modèle comportemental propose ainsi une explication du TOC basée sur le processus d'apprentissage et de conditionnement.(3)

b) Le modèle cognitif

Le modèle cognitif propose une explication complémentaire de TOC qui est particulièrement centrée sur les obsessions.(3) Ce modèle est fondé sur une distorsion des schémas de pensées entraînant une perturbation de l'interprétation des pensées intrusives chez les patients atteints de TOC.(3) En effet, selon le modèle cognitif proposé par Salkovskis en 1985, les obsessions sont causées par des interprétations erronées et catastrophiques qui surestiment l'importance des pensées, des images mentales et des impulsions antisociales.(4) Les pensées intrusives seraient donc associées à des pensées automatiques négatives, génératrices de culpabilité, d'inconfort, d'anxiété et de détresse, et aboutissant à la recherche de réponses neutralisantes, mentales ou comportementales, de cette détresse.(3) Ces réponses neutralisantes constituent les compulsions et jouent un rôle important dans le maintien du trouble en renforçant les obsessions, l'état anxieux du patient et les schémas dysfonctionnels.(Figure 1)(3) Aujourd'hui le modèle cognitif est le plus utilisé pour expliquer le TOC et est à l'origine d'une technique de traitement efficace : la thérapie cognitive et comportementale.(3)

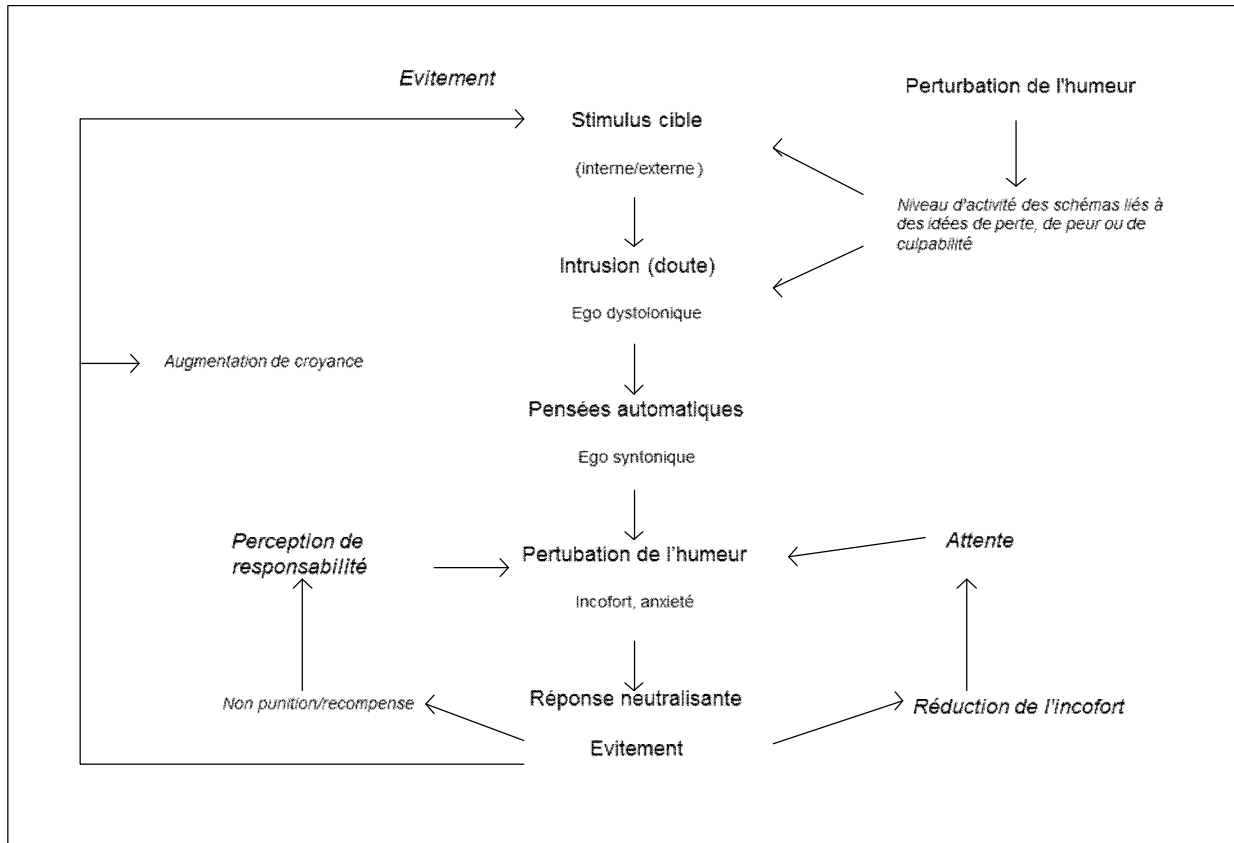


Figure 1 : Représentation du modèle de fonctionnement du TOC de Salkovskis (1985) (3)

3/ Les facteurs neuro-anatomiques

Des recherches récentes menées dans les domaines de la neurobiologie et de la neuro-anatomie fonctionnelle établissent l'existence de perturbations structurelles et fonctionnelles impliquant certaines structures cérébrales et expliquant la survenue des symptômes obsessionnels-compulsifs.(2) En effet, les boucles reliant le cortex aux ganglions de la base sont dysfonctionnels dans le TOC. Il s'agit en particulier des circuits orbito-frontal et cingulaire antérieur.(3) Les données de la neuro-imagerie, notamment obtenues à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP), de la tomographie d'émission mono-photonique (TEMP) ou encore de la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (IRMf) ont permis de montrer que les principales régions cérébrales qui présentaient une activité anormale chez les patients atteints de TOC étaient (3,6) :

- Le cortex orbito-frontal (COF), impliqué dans l'intégration et le traitement des informations de nature émotionnelle, dans le processus de prise de décision basé sur une récompense et de l'adaptation de son comportement au contexte.(3)

- Le cortex cingulaire antérieur (CCA), centre d'intégration cognitivo-émotionnel impliqué dans le traitement d'informations cognitives multiples, telles que l'attention, la détection de récompense et d'erreur, la résolution de problème et la planification d'action. Il comprend deux parties : une partie dorsale traitant les informations cognitives, notamment la détection et l'erreur, et une partie ventrale traitant les informations de nature émotionnelle.(3)

- Le striatum (en particulier le noyau caudé), lieu de convergence et d'intégration des informations éparses et diffuses en provenance du cortex. Il est considéré comme une des principales voies d'entrée dans le système des ganglions de la base.(3) Dans sa région dorsale, il participe à la programmation des mouvements volontaires, notamment ceux résultant de l'initiation et de l'exécution de séquences comportementales dites routinières ou d'habitude. Dans sa région ventrale, il intervient davantage dans la sélection des informations pertinentes qui ont un lien plus direct avec l'obtention d'une récompense. Il permet de répondre plus rapidement et efficacement à de telles informations de façon à préparer et initier la réponse comportementale la plus adaptée au contexte.(6)

- Le thalamus, voie de sortie des ganglions de la base et renvoie les informations au cortex.(3)

Par ailleurs, ces régions cérébrales semblent faire l'objet d'une activation différente selon la nature des manifestations présentées. C'est ainsi qu'une augmentation d'activité au niveau des COF et du CCA ventral a été retrouvée chez les patients dits «accumulateurs» par opposition aux «vérificateurs» chez lesquels une activation préférentielle du CCA dorsal a été rapportée. De même, les patients «accumulateurs» montrent une activité plus importante au sein du noyau caudé et du thalamus comparés à ceux ne présentant pas cette forme de TOC.(6)

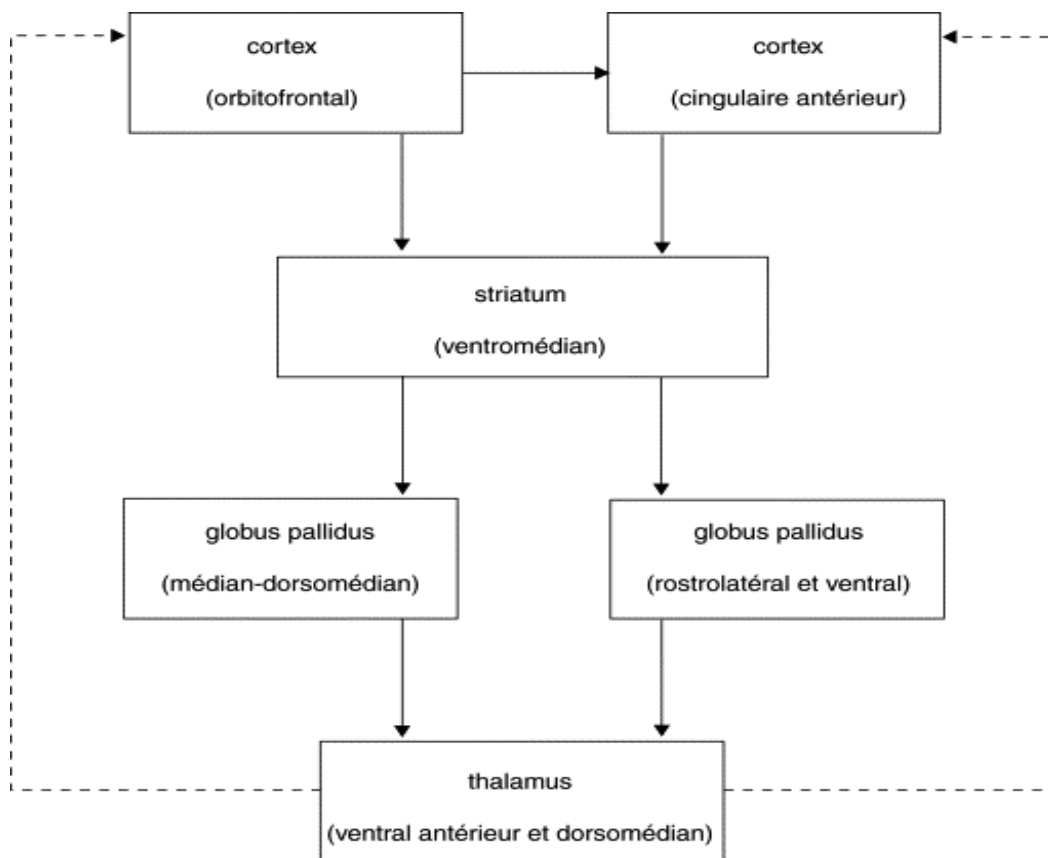


Figure 2 : Organisation anatomique générale des boucles cortico-striato-pallido-thalamocorticales prenant naissance au sein du cortex orbito-frontal et du cortex cingulaire antérieur

4/ Les facteurs neurochimiques

Les systèmes sérotoninergique et dopaminergique seraient impliqués dans le TOC. En ce qui concerne l'hypothèse sérotoninergique, il existe des corrélations entre les manifestations obsessionnelles et des concentrations accrues de 5-hydroxyindol, métabolite de la sérotonine, dans le liquide céphalorachidien de sujets atteints de TOC.(2) Les neurones sérotoninergiques centraux étant impliqués dans l'inhibition comportementale et le contrôle des comportements impulsifs, on peut associer les comportements compulsifs du TOC, dont la caractéristique est que le sujet est incapable de supporter un délai entre l'idée intrusive et l'acte compulsif, à des anomalies neurobiologiques affectant ces neurones.(4) Ces anomalies impliqueraient des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques, et les obsessions-compulsions seraient liées à une hypersensibilité de ces récepteurs, ayant pour but de compenser un déficit en sérotonine.(4) L'hypothèse dopaminergique, quant à elle, repose sur l'association importante des TOC avec des maladies impliquant un dysfonctionnement dopaminergique des ganglions de la base, comme le syndrome de Gilles de la Tourette, la Chorée de Sydenham et l'encéphalite de Von Economo.(2)

5/ Les facteurs génétiques

Les études génétiques semblent plaider en faveur d'un déterminisme plurifactoriel à l'origine du TOC. Les taux de concordance entre jumeaux homozygotes sont supérieurs à ceux retrouvés chez les dizygotes.(2) Par ailleurs, le TOC est présent chez 20 à 25% des parents de premier degré de sujets atteints de ce trouble.(2) Le TOC est alors cinq fois plus fréquent chez les parents de premier degré de sujet atteints de TOC que chez les parents de premier degré de sujets normaux.(4) Ces arguments sont en faveur d'une transmission génétique du TOC.

6/ L'hypothèse infectieuse

Certaines études suggèrent que le TOC, ainsi que d'autres troubles neuropsychiatriques comme le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et les tics, seraient liés à une infection du carrefour ORL par un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A et se regrouperaient sous l'acronyme PANDAS : Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections.(2)

D) Le diagnostic du TOC

1/ Les critères diagnostiques du DSM-V

Les critères cliniques utilisés par l'APA (American Psychiatric Association) pour le diagnostic du TOC sont ceux du DSM-V qui a effectué un regroupement de la catégorie du DSM-IV-TR des TOC avec des troubles considérés comme proches et comprenant neuf catégories rassemblées sous le chapeau « Troubles Obsessionnels Compulsifs et Apparentés »(4) : le trouble obsessionnel compulsif (TOC), l'obsession d'une dysmorphie corporelle, la thésaurisation pathologique ou syllogomanie, la trichotillomanie, la dermatillomanie, le trouble obsessionnel compulsif et apparenté induit par une substance/médicament, le trouble obsessionnel compulsif et apparenté dû à une autre affection médicale, l'autre trouble obsessionnel compulsif ou apparenté spécifié et le trouble obsessionnel compulsif ou apparenté non spécifié

Le DSM-V a retiré le TOC de la catégorie des troubles anxieux pour le placer dans cette catégorie de « TOC et apparentés ».(3)

Les critères diagnostiques du TOC selon le DSM-V sont les suivants :(1)

A. Présence d'obsessions, de compulsions ou des deux :

Obsessions définies par (1) et (2) :

1. Pensées, pulsions ou images récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inopportunes, et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante chez la plupart des sujets.
2. Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, pulsions ou images, ou pour les neutraliser par d'autres pensées ou actions (c-à-d en faisant une compulsion)

Compulsions définies par (1) et (2) :

1. Comportements répétitifs (p. ex. se laver les mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (p. ex. prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.

2. Les comportements ou les actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer l'anxiété ou le sentiment de détresse, ou à empêcher un évènement ou une situation redoutée ; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

NB : Les jeunes enfants peuvent être incapables de formuler les buts de ces comportements ou de ces actes mentaux.

B. Les obsessions ou compulsions sont à l'origine d'une perte de temps considérable (p. ex. prenant plus d'une heure par jour) **ou d'une détresse cliniquement significative, ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.**

C. Les symptômes obsessionnels-compulsifs ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à un abus ou un médicament) **ni à une autre affection médicale.**

D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par les symptômes d'un autre trouble mental (p. ex. des soucis excessifs dans l'anxiété généralisée, une préoccupation avec l'apparence dans l'obsession d'une dysmorphie corporelle, une difficulté à se débarrasser ou à se séparer de possessions dans la thésaurisation pathologique (syllomanie), le fait de s'arracher les cheveux dans la trichotillomanie, le fait de se provoquer des excoriations dans la dermatillomanie [trituration pathologique de la peau], des stéréotypies dans les mouvements stéréotypés, un comportement alimentaire ritualisé dans les troubles alimentaires, une préoccupation avec des substances ou le jeu d'argent dans les troubles liés à une substance et troubles addictifs, la préoccupation par le fait d'avoir une maladie dans la crainte excessive d'avoir une maladie, des pulsions ou des fantasmes sexuels dans les troubles paraphiliques, des impulsions dans les troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites, des ruminations de culpabilité dans le trouble dépressif caractérisé, des préoccupations délirantes ou des pensées imposées dans le spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques, ou des schémas répétitifs de comportement comme dans le trouble du spectre de l'autisme).

Spécifier si :

- **Avec bonne ou assez bonne prise de conscience ou insight :** La personne reconnaît que les croyances concernant le trouble obsessionnel-compulsif ne correspondent certainement ou probablement pas à la réalité ou qu'elles pourraient être vraies ou fausses.
- **Avec mauvaise prise de conscience ou insight :** La personne pense que les croyances concernant le trouble obsessionnel-compulsif correspondent probablement à la réalité.
- **Avec absence de prise de conscience ou insight / avec présence de croyances délirantes :** Le sujet est complètement convaincu que les croyances concernant le trouble obsessionnel-compulsif sont vraies.

Spécifier si :

En relation avec des tics : présence de tics actuellement ou dans les antécédents du sujet.

2/ Les formes cliniques

a) Selon la balance obsessions/compulsions

Bien que la part des obsessions et des compulsions dans la symptomatologie du TOC soit relativement égale, l'existence majoritaire d'obsessions en l'absence presque totale de compulsions, ou inversement, est possible dans certaines formes cliniques particulières. En effet, la balance obsessions/compulsions permet de distinguer trois formes de TOC : le TOC à dominance compulsive, le TOC à dominance obsessionnelle et la forme mixte du TOC. Cette balance obsessions/compulsions peut être évaluée grâce aux deux sous-scores (obsessions/compulsions) de la Y-BOCS. (3)

b) Selon la thématique des symptômes

En dépit de l'hétérogénéité clinique de la maladie, les symptômes obsessionnels compulsifs répondent à une classification en quatre facteurs : C'est la classification de Leckman (1997). Cette classification est la plus utilisée aujourd'hui. (3,6)

Le premier facteur regroupe les obsessions à thème agressif et les compulsions de vérification. (3,6) Les sujets qui présentent cette forme clinique de TOC sont dits « vérificateurs ». (4) Ce sont aussi fréquemment des hommes ou des femmes. Le début des troubles est progressif. Ces patients cherchent, par leur rituel de vérification, à prévenir la survenue de catastrophes ou de malheurs, dont ils pourraient être à l'origine, par mégarde. (4) Par exemple, ils vérifient plusieurs fois que la porte est fermée ou que les appareils ménagers sont éteints ou encore que le frein à main est enclenché, et ce de peur de causer un accident. La dimension somatique, sexuelle, religieuse ainsi que les rituels mentaux ont été ajoutés à ce premier facteur par Mataix-Cols (1999,2006). (3)

Le second facteur correspond aux obsessions de symétrie, d'ordre et d'exactitude ou encore à celles dites « à pensées magiques », faisant intervenir la notion d'un malheur qui pourrait frapper les proches du sujet, ainsi qu'aux conduites compulsives d'ordre, de rangement et de comptage. (3,6) Pour les patients qui présentent cette forme clinique de TOC, tout doit être propre et en ordre, mais d'une manière qui va au-delà des critères sociaux les plus draconiens.(4)

Le troisième facteur comprend les obsessions de contamination, de saleté et de souillure, et les compulsions de lavage et de nettoyage. (3,6) Les sujets qui présentent cette forme clinique de TOC sont dits « laveurs ». (4) Ce sont à 80% des femmes. Le début des troubles est rapide. Les obsessions sont déclenchées par des stimuli de l'environnement et le rituel sera par exemple de se laver dix fois les mains de peur d'être contaminé. (4)

Le quatrième facteur est constitué des obsessions et des compulsions centrées sur l'accumulation ou la collection. (3,6) Il concerne les sujets, dits « accumulateurs », qui développent une sentimentalité envahissante à l'égard de possessions matérielles, lieux de projection de leur identité ou de leur perfectionnisme. (2) La classification du DSM-V a isolé ce quatrième facteur dans un trouble à part entière inclus dans la catégorie des « TOC et apparentés » : la thésaurisation pathologique. (3)

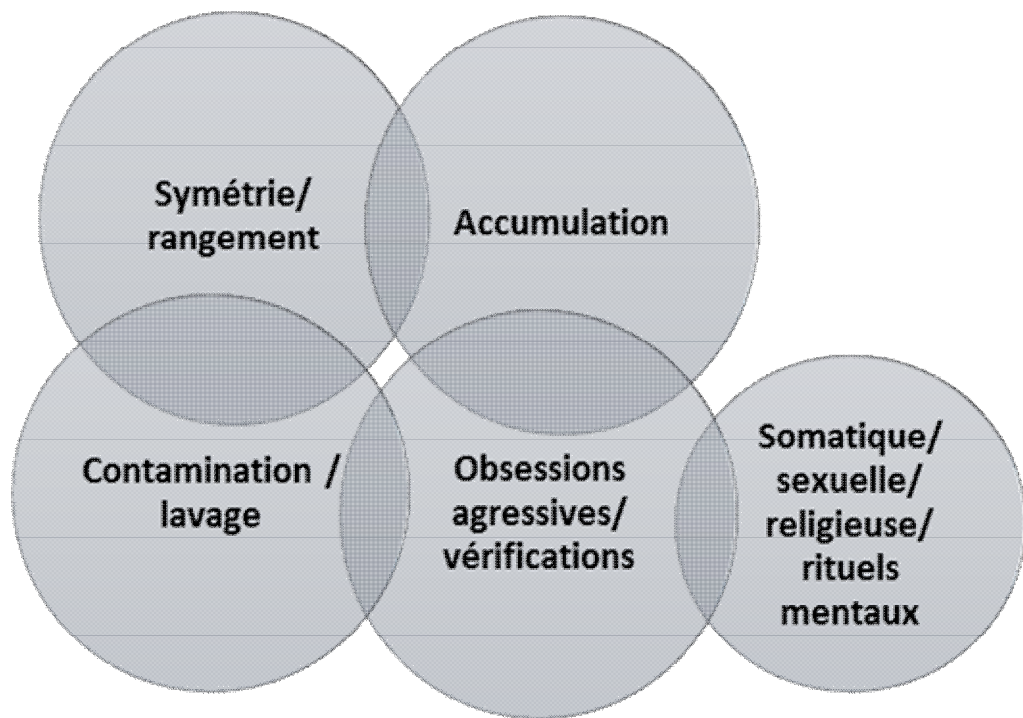


Figure 3 : Représentation schématique des 4 facteurs de Leckman (1997) et du 5ème facteur isolé par Mataix-Cols (1999,2006) d’après les principaux symptômes de la check-list de la Y-BOCS et les critères diagnostiques du DSM-IV-TR

En termes de fréquence, les obsessions de contamination sont les plus fréquemment retrouvées (45%), suivies des obsessions somatiques (36%), puis des obsessions d'ordre et de symétrie (31%), et enfin des obsessions à thématique agressive (28%) et sexuelle (26%). Pour ce qui est des compulsions, les compulsions de vérification sont les plus fréquentes (63%). Viennent ensuite les rituels de lavage et de nettoyage (50%), puis ceux ayant pour objet le fait de compter (36%), d'aligner ou de ranger (28%) et d'accumuler ou de collectionner (18%). (6)

E) L'évaluation de la sévérité du TOC

Le degré de sévérité du TOC peut être mesuré par différentes échelles se basant sur des données cliniques. La plus utilisée dans la littérature scientifique étant l'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown ou Y-BOCS (Goodman, 1989).(3)(Tableau 1) Il s'agit de l'échelle de référence dans l'évaluation de la sévérité des obsessions et des rituels.(2) Sa passation se déroule selon un entretien structuré qui reprend la liste des obsessions et des compulsions passées ou actuelles.(2)

L'échelle de Yale Brown ou Y-Bocs évalue séparément les obsessions et les compulsions avec des sous-scores de 0 à 20, soit un score total maximal de 40. Ainsi, on distingue trois degrés de sévérité du TOC (3):

- Léger : score Y-Bocs entre 8 et 15
- Moyen : score Y-Bocs entre 16 et 23
- Sévère : score Y-Bocs au-delà de 23.

	Nul	Un peu	Moyen	Important	Extrêmement important
1 Temps passé aux obsessions	0	1	2	3	4
2 Gêne liée aux obsessions	0	1	2	3	4
3 Angoisse associée aux obsessions	0	1	2	3	4
	Résiste totalement				Cède complètement
4 Résistance	0	1	2	3	4
	Contrôle total	Beaucoup de contrôle	Contrôle moyen	Peu de contrôle	Pas de contrôle
5 Contrôle sur les obsessions	0	1	2	3	4
Sous total Obsessions (Additionner les items 1 à 5)					/20
	Nul	Un peu	Moyen	Important	Etrêmement important
6 Temps passé aux compulsions	0	1	2	3	4
7 Gêne liée aux compulsions	0	1	2	3	4
8 Angoisse associée aux compulsions	0	1	2	3	4
	Résiste totalement				Cède complètement
9 Résistance	0	1	2	3	4
	Contrôle total	Beaucoup de contrôle	Contrôle moyen	Peu de contrôle	Pas de contrôle
10 Contrôle sur les compulsions	0	1	2	3	4
Sous total Compulsions (Additionner les items 1 à 5)					/20
Score total (Obsessions + Compulsions) :					/40

Tableau 1 : Y-Bocs ou Echelle d'obsession-compulsion de Yale Brown (3)

F) Les comorbidités

Le TOC est rarement une pathologie isolée. Il est le plus souvent associé à d'autres affections psychiatriques parmi lesquelles les troubles de l'humeur, avec la dépression majeure (67%) ou le trouble bipolaire (13%), et les troubles anxieux, qu'il s'agisse des phobies spécifiques (22%), de la phobie sociale (18%) ou du trouble panique (12%).(6)

Une forte comorbidité vie entière est également retrouvée avec les tics (30%), les troubles des conduites alimentaires (TCA) (17%) ou ceux liés à l'utilisation de substances psychoactives comme l'alcool (14%), sans oublier un lien privilégié avec la maladie de Gilles de la Tourette dans 7% des cas.(6)

Par ailleurs, parmi les patients atteints de TOC, seulement 2% souffrent également d'un trouble psychotique. Par contre, 8 à 20% des patients atteints de schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique souffrent également d'un TOC.(3)

Le TOC est également associé à différents types de personnalités pathologiques, à l'exception de la personnalité antisociale.(4) Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la personnalité obsessionnelle compulsive (POC) n'est pas très fréquemment associée au TOC. (3) La comorbidité du TOC la plus fréquente parmi les troubles de la personnalité est la personnalité évitante, qui est retrouvée dans environ 30% des cas. (3)

Enfin, les affections qui surviennent plus fréquemment chez les individus souffrant de TOC que chez ceux ne souffrant pas de ce trouble comprennent plusieurs troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés comme l'obsession d'une dysmorphie corporelle, la trichotillomanie ou la dermatillomanie.(1)

G) Les diagnostics différentiels

1/ Les troubles anxieux

La distinction entre le TOC et les phobies ou le trouble anxieux généralisé (TAG) n'est pas toujours évidente.(3) Des pensées récurrentes, des évitements et des demandes répétitives de rassurement peuvent survenir à la fois dans le TOC et dans les troubles anxieux.(1) Cependant, les pensées récurrentes qui sont présentes dans l'anxiété généralisée sont

généralement des inquiétudes à propos de la vie réelle alors que les obsessions d'un TOC n'impliquent généralement pas des préoccupations de la vie réelle et peuvent inclure un contenu qui est étrange, irrationnel ou de nature magique.(1) De plus, les compulsions sont souvent présentes dans le TOC, et habituellement liées aux obsessions.(1) Dans les phobies, l'anxiété se porte précisément sur un objet (comme un rat ou une araignée) ou une situation (comme la foule ou le vide), ce qui n'est généralement pas le cas dans le TOC où l'anxiété est associée à une pensée ou une image (obsession).(3) De plus, contrairement à la phobie, le TOC s'accompagne de rituels.(1)

2/ Le trouble dépressif caractérisé

Le TOC peut être distingué des ruminations dépressives du trouble dépressif caractérisé, dans lequel des pensées sont habituellement congruentes à l'humeur et pas nécessairement ressenties comme intrusives ou source de détresse.(1) De plus, les ruminations ne sont pas liées à des compulsions, comme c'est le cas dans le TOC.(1) Par ailleurs, les idées dépressives portent principalement sur le passé, contrairement aux obsessions tournées vers la peur d'un danger.(2)

3/ Le trouble bipolaire

La résistance voire l'aggravation de symptômes obsessionnels sous antidépresseurs doit faire évoquer l'existence d'une bipolarité comorbide au TOC et l'indication d'un traitement thymorégulateur.(2)

4/ Les tics

La distinction entre les tics et les compulsions peut être difficile. Bien que survenant dans un état de tension nerveuse, les contractions musculaires des tics ne sont pas précédées d'une pensée obsédante, comme c'est le cas dans le TOC, mais d'une sensation prémonitoire de besoin contraignant.(1)

5/ Les troubles des conduites alimentaires

Un TOC peut être distingué d'une anorexie mentale par le fait que dans le TOC, les obsessions et les compulsions ne sont pas limitées à des préoccupations à propos du poids et de la nourriture.(1) Par ailleurs, les compulsions alimentaires sont basées sur des sensations de plaisir et de détente, et ne sont pas précédées d'obsessions mais d'un scénario d'anticipation procurant du désir.(2)

6/ Les troubles psychotiques

Le diagnostic différentiel avec les troubles psychotiques peut parfois être difficile chez certains patients ayant un insight pauvre ou un faible niveau cognitif ou parfois des croyances délirantes obsessionnelles compulsives. Il s'agit toutefois d'obsessions et de compulsions, et les autres caractéristiques de la schizophrénie ou du trouble schizoaffectif, comme les hallucinations et les troubles du cours de la pensée, sont absentes dans le TOC.(1)

7/ Les autres troubles obsessionnels compulsifs et apparentés

En présence d'obsessions et de compulsions, la thématique des symptômes permet de distinguer le TOC des autres troubles obsessionnels compulsifs et apparentés.(3) Par exemple, dans l'obsession d'une dysmorphie corporelle, les obsessions et les compulsions sont limitées à des préoccupations concernant l'apparence physique. Dans la trichotillomanie, les compulsions sont limitées à l'arrachage des cheveux en absence d'obsessions.(1)

8/ La personnalité obsessionnelle compulsive

La personnalité obsessionnelle compulsive (POC) est définie par le DSM-V comme « un mode général de perfectionnisme excessif et de contrôle rigide, inadapté, persistant et envahissant ».(1) Elle n'est pas caractérisée par les obsessions et les compulsions (1) et se distingue du TOC dans le sens où la personne qui est atteinte de POC n'en souffre pas, trouve ces comportements adaptés et utiles et n'essaye pas de lutter contre.(3)

9/ L'Etat de Stress Post-Traumatique (ESPT)

Les conduites répétées d'évitement des stimuli en rapport avec la situation traumatique peuvent faire penser au TOC, de même que les conduites de lavage compulsifs faisant suite à une agression sexuelle.(2)

10/ Le jeu pathologique

Les acheteurs compulsifs réalisent des dépenses excessives qui correspondent à des moments d'exaltation. L'accès compulsif est motivé par une recherche de plaisir et n'est pas précédé d'une obsession.(2)

H) L'évolution et les complications

Après un début le plus souvent progressif, le TOC s'exprime initialement par intermittence avec des phases d'exacerbation symptomatique entrecoupées de périodes de rémission, puis évolue dans la majorité des cas vers la chronicité, après plusieurs années. (6) Par ailleurs, l'évolution du TOC est continue dans 85% des cas. Une détérioration est retrouvée dans 10% des cas. L'évolution épisodique ne se voit que dans 2% des cas.

Le retentissement du TOC sur le fonctionnement socioprofessionnel et familial est important. En effet, le TOC est associé à une réduction de la qualité de vie ainsi qu'à un haut niveau d'altération sociale et professionnelle. Ces altérations surviennent dans différents domaines de la vie et sont liées à la sévérité des symptômes. (4) A cela s'ajoutent de nombreuses complications survenant chez les sujets atteints de TOC, allant de la dépression jusqu'au suicide, en passant l'alcoolisme et les difficultés conjugales. (1)



*Les Thérapies Classiques
Des Troubles Obsessionnels
Compulsifs*

III- LES THERAPIES CLASSIQUES DES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

Les thérapies classiques du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) reposent, d'une part sur le traitement pharmacologique, basé essentiellement sur les antidépresseurs sérotoninergiques, et d'autre part sur les psychothérapies avec les techniques cognitivo-comportementales (TCC).(7)

A) Le traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique constitue un des volets essentiels dans la prise en charge des patients souffrant d'un trouble obsessionnel-compulsif (TOC).

1/ Les antidépresseurs sérotoninergiques

Prescrits en monothérapie ou en association, les antidépresseurs capables de moduler la neurotransmission sérotoninergique occupent la première place dans l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour lutter contre la symptomatologie obsessionnelle et compulsive.(8)

a) Le mode d'action des antidépresseurs sérotoninergiques

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les données de l'imagerie cérébrale ont permis de montrer que les sujets souffrant de TOC présentaient une activité anormalement importante de certaines régions du cerveau, en particulier le cortex orbito-frontal (COF) et le cortex cingulaire antérieur (CCA). Ces structures cérébrales étant intimement impliquées dans la physiopathologie du TOC, le traitement pharmacologique du TOC doit impérativement agir en réduisant l'excès d'activité dans ces régions.

La sérotonine exerce un effet neurophysiologique inhibiteur. Par conséquent, une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique au niveau des régions cérébrales impliquées dans le TOC diminuerait l'intensité de la maladie. Il est donc évident que tout traitement pharmacologique anti-TOC doit avoir un effet spécifique sur l'activité cérébrale de la sérotonine. Les antidépresseurs sérotoninergiques agissent à ce niveau, en bloquant la recapture de la sérotonine et en facilitant l'activité de cette dernière.(3,9)

b) Les principales molécules en monothérapie :

La Clomipramine et les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) représentent les molécules de premier choix. (8) La famille des antidépresseurs Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN) a été moins explorée dans le TOC. (5)

b.1/ La clomipramine

b.1.1/ Les débuts de l'utilisation de la clomipramine dans le TOC

La clomipramine (Anafranil®) est une molécule de la famille des antidépresseurs tricycliques. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1961. Ce n'est qu'en 1967, que deux psychiatres espagnols, Fernandez-Cordoba et Lopez-Ibor Alino, ont observé une amélioration des symptômes obsessionnels et compulsifs chez un patient après l'administration de la clomipramine (10).

Cette observation a été confirmée, durant les années suivantes, par de nombreuses études contrôlées montrant une efficacité de la clomipramine sur le TOC, d'une part supérieure au placebo, et d'autre part indépendante de son action antidépressive.(11) Le premier essai contrôlé en double aveugle qui a démontré l'efficacité anti-TOC de la clomipramine a été réalisé par Yaryura-Tobias en 1989. Mais ce n'est qu'en 1989 que la clomipramine est officiellement approuvée dans le traitement du TOC.(3)

Quatre études contrôlées contre placebo, randomisées en double aveugle, qui ont évalué l'efficacité de la clomipramine per os dans le TOC comparativement au placebo ont trouvé des résultats équivalents (tableau 5).

La première étude a été réalisée en 1989, par le professeur Michael Andrew Jenike et al., et a montré que chez 27 sujets suivis pendant 10 semaines, 54% des patients traités par clomipramine à des doses comprises entre 200 et 300 mg ont répondu complètement au traitement, avec une réduction d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS, alors qu'aucun sujet du groupe placebo n'a satisfait ce critère. L'amélioration moyenne du score initial de la Y-BOCS a été de 28,6% dans le groupe traité par clomipramine et de 8,4% dans le groupe mis sous placebo. (12)

La deuxième étude a été réalisée en 1990, par le docteur John Greist et al., et a montré que chez 32 patients suivis pendant 10 semaines, l'amélioration moyenne du score initial de la Y-BOCS a été de 34,8% sous clomipramine à 255mg/j et de 6,8% sous placebo.(13)

Les deux dernières études ont été réalisées par le CCSG (Clomipramine Collaborative Study Group) en 1991, et ont inclus respectivement 239 et 281 participants, suivis pendant 10 semaines. Ces deux études ont montré une réponse complète au traitement, selon les critères de la Y-BOCS, chez 51 à 60% des patients traités par clomipramine, mais chez moins de 8% des sujets recevant le placebo. (13,14)

b.1.2/ L'origine de l'effet anti-TOC de la clomipramine

La clomipramine est un antidépresseur tricyclique particulier, en ce sens où la molécule native possède des propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine (IRS), alors que son métabolite, le N-desméthylclomipramine, est davantage inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (IRN). La mise en évidence d'une corrélation entre les concentrations sanguines de la molécule native, et non de son métabolite, et l'effet anti-obsessionnel-compulsif observé suggère que ce sont les propriétés IRS, et non IRN, de la clomipramine qui contribuent à son efficacité dans le TOC (15). Cette donnée est confirmée par l'absence d'efficacité des autres antidépresseurs tricycliques, davantage IRN qu'IRS, dans le TOC (8,16).

C'est la présence du chlore dans la clomipramine qui confère à cette dernière une efficacité thérapeutique dans le TOC. En effet, la clomipramine présente une action nettement supérieure sur la transmission sérotoninergique, par rapport aux autres antidépresseurs tricycliques dépourvu de chlore, comme l'imipramine (Tofranil®), qui est inefficace dans le TOC. L'Imipramine et la clomipramine ont des structures chimiques très proches, et seule la présence d'un atome de chlore dans la clomipramine distingue les structures chimiques des deux molécules.(3)

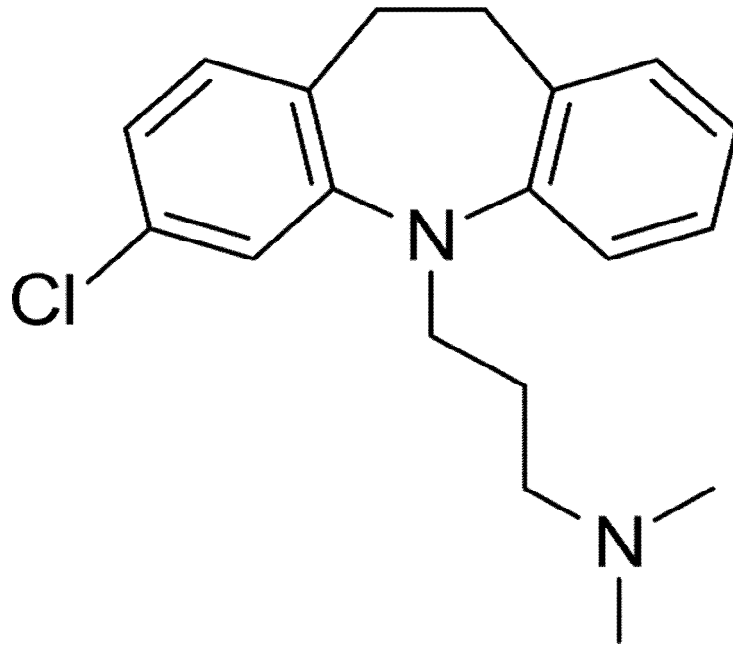


Figure 4 : Structure chimique de la clomipramine

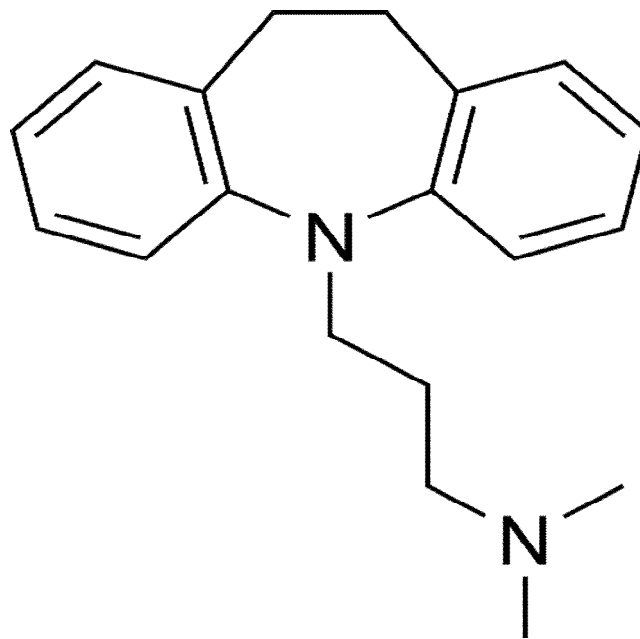


Figure 5 : Structure chimique de l'imipramin

b.1.3/ Voies d'administration de la clomipramine

La voie orale étant la voie d'administration la plus courante de la clomipramine, des études ont montré que l'administration de cette dernière par voie intraveineuse permettait une amélioration plus rapide du score de la Y-BOCS des sujets souffrant de TOC. Une étude contrôlée, randomisée en double aveugle, a été réalisée en 1997 par Koran et al. Cette étude a inclus 15 patients souffrant de TOC, et a montré que six des sept sujets sous clomipramine intraveineuse et un seul des huit sujets sous clomipramine orale ont répondu partiellement au 4^e jour de traitement, avec une réduction d'au moins 25% du score initial de la Y-BOCS. Un relais par voie orale a été mis en place après 4 jours d'administration intraveineuse du médicament. À la fin des 8 semaines suivantes, aucune différence n'a été décelée entre les deux groupes. (17,18)

Par ailleurs, la clomipramine administrée par voie intraveineuse s'avère plus efficace que le placebo chez les patients présentant une résistance ou une intolérance à la clomipramine per os. Une étude contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle, a été réalisée en 1998 par Fallon et al. Cette étude a inclus 54 patients intolérants ou résistants à la clomipramine orale, et a montré qu'après 3 semaines de traitement, soit 14 injections à des doses débutant à 25 mg et atteignant 250 mg le 9^e jour, une réponse partielle au traitement, soit une réduction d'au moins 25% du score initial de la Y-BOCS, a été obtenue chez 21,4% des patients sous clomipramine intraveineuse et 0% des patients sous placebo en intraveineux. (19)

En conclusion, si l'administration de la clomipramine par voie intraveineuse permet une amélioration plus rapide du TOC que l'administration orale, sa prescription n'est justifiée que chez les patients qui présentent une résistance ou une intolérance à la clomipramine per os. En effet, la délivrance intraveineuse du médicament n'est pas prédictive à terme d'une plus grande efficacité du traitement oral pris en relais chez les patients qui n'ont jamais été traités par clomipramine orale.

Auteurs	Date	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (mg/j)	Molécule de comparaison	Durée du suivi (semaines)	Résultats
Jenike et al. (12)	1989	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	27	200-300	Placebo	10	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 28,6% sous Clomipramine et de 8,4% sous placebo
Greist et al. (13)	1990	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	32	255	Placebo	10	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 34,8% sous Clomipramine et de 6,8% sous placebo
CCSG (14)	1991	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	239	234,5	Placebo	10	51% des patients sous Clomipramine et 7,5% sous placebo sont répondeurs
CCSG (14)	1991	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	281	218,8	Placebo	10	60% des patients sous Clomipramine et 7% sous placebo sont répondeurs

Tableau 2 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la clomipramine per os dans le TOC

Auteurs	Date	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (mg/j)	Molécule de comparaison	Durée du suivi (semaines)	Résultats
Koran et al. (17)	1997	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	15	Dose maximale tolérée : 250mg Relais per os 4,5 j après la 2e injection	Clomipramine orale	8	Réponse obtenue plus rapidement dans le groupe «Clomipramine intraveineuse» que dans le groupe «Clomipramine orale» (85 contre 12% 5 j après la 2e injection). À 8 semaines, 57% des patients sous Clomipramine intraveineuse et 50% des patients sous Clomipramine orale sont partiellement répondeurs
Fallon et al. (19)	1998	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	54	Dose maximale tolérée : 250mg	Placebo	3	21,4% des patients sous Clomipramine intraveineuse et 0% sous placebo sont partiellement répondeurs après 14 injections

Tableau 3 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la clomipramine intraveineuse dans le TOC

b.2/ Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) représentent le pilier du traitement pharmacologie du TOC. Leur efficacité thérapeutique étant prouvée et leurs effets indésirables étant généralement bénins, les ISRS constituent aujourd'hui l'option pharmacologique de première intention pour le traitement du TOC.(20)

b.2.1/ Les débuts de l'utilisation des ISRS dans le TOC

Après que la clomipramine ait prouvé son efficacité contre le TOC dans les années 1980, la mise en évidence d'un lien entre l'effet anti-TOC de la clomipramine et ses propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine (IRS), a mené à étudier et à proposer les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) comme traitement du TOC. La fluvoxamine (Foxyfral[®]) est la première molécule ISRS dont l'efficacité contre le TOC a été démontrée grâce à une étude contrôlée contre placebo randomisée en double aveugle, réalisée en 1989 par Goodman et al. (21) Depuis, plus de 20 études contrôlées contre placebo randomisées en double insu ont solidement établi l'efficacité des ISRS en monothérapie dans le traitement du TOC.(22) Successivement, la fluoxétine (Prozac[®]), la paroxétine (Deroxat[®]), la sertaline (Zoloft[®]), le citalopram (Seropram[®]) puis l'escitalopram (Seroplex[®]) ont obtenu leurs autorisations officielles dans le traitement du TOC.

b.2.1.1/ La fluvoxamine

Deux études contrôlées contre placebo et randomisées en double aveugle ont démontré l'efficacité de la fluvoxamine (Floxyfral[®]) dans le TOC. (Tableau 7)

La première étude a été réalisée par Goodman et al. en 1989, et a montré que chez 42 patients suivis durant 6 à 8 semaines, 25% des sujets sous fluvoxamine à 255mg/j ont connu une amélioration de leurs scores Y-BOCS, alors les patients sous placebo ont connu une aggravation de leurs scores Y-BOCS.(21)

La deuxième étude a été réalisée par Hollander et al. en 2003, et a montré que chez 253 patients suivis pendant 12 semaines, 45% des patients traités par fluvoxamine à 271mg/j ont répondu complètement au traitement, avec une réduction d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS, alors que seulement 30% des sujets du groupe placebo ont satisfait ce critère. (23)

b.2.1.2/ La fluoxétine

Quatre études contrôlées contre placebo et randomisées en double aveugle, ont évalué l'efficacité de la fluoxétine (Prozac[®]) dans le TOC à des posologies différentes (tableau 8)(8).

La première étude a été réalisée par Montgomery et al., en 1993, et a inclus 214 patients répartis en quatre groupes selon le traitement reçu : placebo, 20 mg, 40 mg ou 60 mg de fluoxétine. Cette étude a montré qu'après 8 semaines de traitement, la réduction du score initial de la Y-BOCS a été plus importante dans le groupe 60 mg comparativement aux autres groupes, et l'obtention d'une réponse partielle, soit une réduction d'au moins 25% du score initial de la Y-BOCS, a plus concerné les patients des groupes 40 mg (48%) et 60 mg (47%) que ceux des groupes 20 mg (36%) et placebo (26%) (24).

La deuxième étude a été réalisée par Tollefson et al., en 1994, et a inclus 355 patients répartis en quatre groupes selon le traitement reçu : placebo, 20 mg, 40 mg ou 60 mg de fluoxétine. Cette étude a montré que le taux de réponse au traitement augmente avec l'augmentation de la posologie de fluoxétine. En effet, après 13 semaines de traitement, une réponse complète, soit une réduction d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS, a été obtenue chez 8,5% des patients du groupe placebo, 32,1% des patients du groupe 20mg, 32,4% des patients du groupe 40mg, et 35,1% des patients du groupe 60mg. Les 138 sujets non répondeurs de cette étude ont ensuite suivi, en ouvert, un traitement par 80 mg de fluoxétine pendant 6 mois. Cette augmentation de la posologie de fluoxétine a permis d'obtenir à la fin de ces 6 mois, une réponse partielle, soit une réduction d'au moins 25% de score initial de la Y-BOCS, chez 57% des sujets non répondeurs (25,26).

La troisième étude contrôlée contre placebo a été réalisée par Michael Andrew Jenike, en 1997. Cette étude a inclus 64 patients, suivis durant 10 semaines, et a montré une amélioration moyenne de la Y-BOCS de 14,7% sous fluoxétine à 77mg/j, de 9,4% sous phénelzine et de 1% sous placebo. Les scores de Y-BOCS des patients sous fluoxétine sont passés d'une moyenne de 19 à une moyenne de 16,2 à la fin des 10 semaines de traitement. (27)

La dernière étude a été réalisée par Romano et al., en 2001, et a inclus 71 patients répondeurs à la fluoxétine. Ces patients ont reçu un traitement soit par fluoxétine à nouveau, soit par placebo, et ce pendant 52 semaines. Cette étude a montré qu'après un an, et pour une dose de fluoxétine au moins égale à 60mg/j, le nombre de rechutes est plus faible dans le groupe sous fluoxétine (17,5%) que dans le groupe sous placebo (38%). On peut en conclure que la fluoxétine à forte dose préviendrait la rechute du TOC. (28).

b.2.1.3/ La paroxétine

L'efficacité de la paroxétine (Deroxat[®]) dans le traitement du TOC, ainsi que son effet dose-dépendant ont été démontrés par une étude contrôlée contre placebo et randomisée en double aveugle. Cette étude a été réalisée par Hollander et al. entre 1991 et 1994 et a comporté deux phases.(Tableau 9)(29)

La première phase de l'étude a inclus 348 patients, répartis en quatre groupes selon le traitement reçu : placebo, 20mg, 40mg ou 60mg de paroxétine. Après 12 semaines de traitement, l'amélioration moyenne du score initial de la Y-BOCS a été de 16% sous 20 mg de paroxétine, de 25% sous 40 mg, de 29% sous 60 mg et de 13% sous placebo. Les différences entre les groupes sous paroxétine et le groupe sous placebo n'ont été significatives que pour les posologies de 40 et 60 mg.

La deuxième phase de l'étude a inclus 104 patients ayant répondu après six mois de traitement par paroxétine à la dose moyenne de 52,5mg, soit une réduction d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS. Ces patients ont été répartis en deux groupes : placebo (n = 51) et paroxétine à la dose maximale tolérée (n = 53). Après six mois de traitement, le taux de rechute, définie ici par un retour au score initial de la Y-BOCS, a été plus important dans le groupe sous placebo (21,6%) par rapport au groupe sous paroxétine (9,4%). De plus, le temps moyen de rechute a été plus court avec le placebo (28,5 jours) qu'avec la paroxétine (62,9 j).

b.2.1.4/ La sertraline

Cinq études contrôlées contre placebo et réalisées en double aveugle ont démontré l'efficacité supérieure de la sertraline (Zoloft®) au placebo dans l'amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive mais aussi dans la prévention de la rechute durant la première année de traitement. (Tableau 10)

La première étude a été réalisée en 1990, par le docteur Jenike et al., et a montré que chez 19 patients suivis pendant 10 semaines, l'amélioration moyenne du score initial de la Y-BOCS a été de 9,6% sous sertraline à 200mg/j et de 2,1% sous placebo.(30)

La deuxième étude a été réalisée en 1990, par le docteur Chouinard et al., et a montré que chez 87 patients suivis pendant 8 semaines, l'amélioration moyenne du score initial de la Y-BOCS a été de 16,1% sous sertraline à 180mg/j et de 6,5% sous placebo.(31)

La troisième étude a été réalisée en 1995, par le docteur Greist et al., et a inclus 324 patients répartis en quatre groupes selon le traitement reçu : placebo, 50mg, 100mg et 200mg de sertraline. Cette étude a montré qu'après 12 semaines de traitement, l'amélioration moyenne de la Y-BOCS a été de 23,4% sous sertraline et de 14,6% sous placebo.(32) À 1 an de suivi, il y a eu une poursuite de l'amélioration symptomatique sous sertraline, avec une amélioration moyenne de la Y-BOCS de 28,4% sous 50 mg, de 17,8% sous 100 mg, de 26,3% sous 200 mg de sertraline et de 11,9% sous placebo.(33)

La quatrième étude a été réalisée en 1999, par le docteur Kronig et al., et a montré que chez 167 patients suivis pendant 12 semaines, l'amélioration moyenne du score initial de la Y-BOCS a été significativement plus importante sous sertraline à 166mg/j que sous placebo.(34)

La cinquième étude a été réalisée en 2002, par Koran et al, et a montré que chez 223 patients suivis pendant 80 semaines, un quart des patients sous placebo ont stoppé leur participation à l'étude pour cause de rechute ou d'amélioration insuffisante, alors que ceci a concerné moins de 10% des patients sous sertraline à 187mg/j.(35) La sertraline permet donc de maintenir à long terme le bénéfice obtenu lors des premières semaines de traitement.

b.2.1.5/ Le citalopram

L'efficacité du citalopram (Seropram[®]) dans le TOC a été évaluée par une étude contrôlée contre placebo, randomisée en double aveugle. Cette étude a été réalisée en 2001 par Montgomery et al., et a inclus 401 patients. Après 12 semaines de traitement, une réponse partielle, soit une réduction du score initial de la Y-BOCS supérieur ou égal à 25%, a été obtenue chez 36,6% des patients sous placebo, 57,4% des patients sous 20mg citalopram, 52% des patients sous 40mg et 65% des patients sous 60mg.(36)

Auteurs	Date	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (mg/j)	Molécule de comparaison	Durée du suivi (semaines)	Résultats
Goodman et al. (21)	1989	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	42	255	Placebo	6-8	Amélioration de la Y-BOCS chez 25% des sujets sous fluvoxamine et aggravation sous placebo
Hollander et al. (23)	2003	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	253	271	Placebo	12	45% des sujets sous fluvoxamine et 30% sous placebo sont répondeurs

Tableau 4 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la fluvoxamine dans le TOC

Auteurs	Date	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (mg/j)	Molécule de comparaison	Durée du suivi (semaines)	Résultats
Montgomery et al. (23)	1993	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	214	Doses fixées : 20, 40 et 60	Placebo	8	36% des patients sous 20 mg de fluoxétine, 48% sous 40 mg de fluoxétine, 47% sous 60 mg de fluoxétine et 26% sous placebo sont partiellement répondeurs
Tollefson et al. (24,25)	1994	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	355	Doses fixées : 20, 40 et 60	Placebo	13	32,1% des patients sous 20 mg de fluoxétine, 32,4% sous 40 mg de fluoxétine, 35,1% sous 60 mg de fluoxétine et 8,5% sous placebo sont répondeurs
Jenike et al. (26)	1997	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	64	77,9	Placebo Phénelzine	10	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 14,7% sous fluoxétine, de 9,4% sous phénelzine et de 1% sous placebo
Romano et al. (27)	2001	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	71	Doses fixées : 20, 40 et 60	Placebo	52	17,5% des patients sous 60 mg de fluoxétine et 38% sous placebo ont rechuté

Tableau 5 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la fluoxétine dans le TOC

Auteurs	Date	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (mg/j)	Molécule de comparaison	Durée du suivi	Résultats
Holl-ander et al. (29)	1991-1994	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	348	Doses fixées : 20, 40 et 60	Placebo	12 semaines	Améliorat-ion moyenne de la Y-BOCS de 16% sous 20 mg, de 25% sous 40 mg, de 29% sous 60 mg de paroxétine et de 13% sous placebo
Holl-ander et al. (29)	1991-1994	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	104 répondeurs	Doses fixées : 20, 40 et 60	Placebo	6 mois	9,4% des patients sous paroxétine et 21,6% sous placebo ont rechuté

Tableau 6 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la paroxétine dans le TOC

Auteurs	Date	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (mg/j)	Molécule de comparaison	Durée du suivi	Résultats
Jenike et al. (29)	1990	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	19	200	Placebo	10 semaines	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 9,6% sous sertraline et de 2,1% sous placebo
Chouinard et al. (30)	1990	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	87	180	Placebo	8 semaines	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 16,1% sous sertraline et de 6,5% sous placebo
Greist et al. (31)	1995	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	324	Doses fixées : 50, 100 et 200	Placebo	12 semaines	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 23,4% sous sertraline et de 14,6% sous placebo
Greist et al. (32)	1995	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	118 répondeurs	Doses fixées : 50, 100 et 200	Placebo	1 an	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 28,4% sous 50 mg, de 17,8% sous 100 mg, de 26,3% sous 200 mg de sertraline et de 11,9% sous placebo
Kronig et al. (33)	1999	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	167	166	Placebo	12 semaines	Amélioration moyenne de la Y-BOCS significativement plus importante sous sertraline que sous placebo
Koran et al. (34)	2002	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	127	187	Placebo	52 semaines sous sertraline puis 28 semaines sous sertraline ou placebo	9% des patients sous sertraline et 24% sous placebo ont arrêté leur participation pour rechute ou réponse insuffisante

Tableau 7 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la sertraline dans le TOC

Auteurs	Date	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (mg/j)	Molécule de comparaison	Durée du suivi	Résultats
Montgomery et al. (36)	2001	Étude contrôlée, randomisée, en double insu	401	Doses fixées : 20, 40 et 60	Placebo	12 semaines	57,4% des patients sous 20 mg, 52% sous 40 mg, 65% sous 60 mg de citalopram et 36,6% sous placebo sont partiellement répondeurs

Tableau 8 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité du citalopram dans le TOC

b.2.2/ Quel ISRS choisir ?

Il n'y a pas suffisamment de preuves pour étayer l'efficacité ou la tolérance supérieure d'un ISRS par rapport à un autre dans le traitement du TOC. Une étude en simple aveugle a été réalisée en 1997, comparant l'efficacité du traitement anti-TOC chez trois groupes de 10 patients, le premier traité par la fluoxétine, le deuxième par la paroxétine et le troisième par le citalopram. Cette étude n'a permis de détecter aucune différence entre les trois groupes, en termes d'efficacité du traitement. Une autre étude randomisée en double aveugle a été réalisée en 2001, comparant l'efficacité du traitement anti-TOC chez deux groupes de patients, le premier traité par la sertraline (n = 77) et l'autre par la fluoxétine (n = 73). Sur une période de 24 semaines, cette étude n'a montré aucune différence significative, en termes d'efficacité primaire du traitement. Cependant, il y a eu une légère tendance à un effet plus précoce du traitement dans le groupe de la sertraline et un plus grand nombre de patients traités par la sertraline ont atteint une rémission. Une étude de 24 semaines, réalisée en 2007, a montré une amélioration des symptômes similaire avec l'escitalopram à 20 mg / jour et la paroxétine à 40 mg / jour.(37)

Malgré leurs similitudes en termes d'efficacité thérapeutique sur le TOC, les ISRS diffèrent les uns des autres en ce qui concerne la sélectivité et la puissance de leur effet sur le transporteur de la sérotonine, mais aussi en ce qui concerne leurs actions pharmacologiques secondaires. Par conséquent, on peut prédire leurs différences concernant leur efficacité clinique et leurs effets secondaires. Par exemple, la fluoxétine peut être préférée chez les patients impulsifs et ayant des difficultés à adhérer au traitement, et ce compte tenu de sa demi-vie longue. De plus, les effets de l'interruption du traitement sont plus faibles avec la fluoxétine qu'avec la paroxétine. Par ailleurs, comme l'a signalé l'Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux (FDA : Food and Drug Administration) en 2013, un prolongement de l'intervalle ECG QT associé à des doses élevées de citalopram, et dans une moindre mesure, d'escitalopram, a été démontré. Cette démonstration a été controversée par une grande étude, publiée la même année, qui n'a révélé aucun risque élevé d'arythmie ventriculaire ou de mortalité cardiaque ou non cardiaque associé à des doses de citalopram supérieures à 40mg/jour.(37)

c) Règles de prescription des antidépresseurs sérotoninergiques

c.1/ Le choix de l'antidépresseur

Bien que l'amplitude de l'effet anti-TOC avec la clomipramine est vraisemblablement comparable à celui constaté avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), ces derniers sont le plus souvent prescrits en première intention, car ils sont de loin mieux tolérés que la clomipramine. Celle-ci n'est utilisée qu'en deuxième intention, après l'échec de deux à trois ISRS, ou en cas d'intolérance des ISRS (3) (37). En effet, en plus de l'apparition d'une symptomatologie sérotoninergique retrouvée également avec les ISRS, la clomipramine induit fréquemment des effets anticholinergiques, antihistaminiques et anti-adrénergiques.(8) Pour ces raisons, l'APA (American Psychiatric Association) ainsi que la NICE (UK National Institute for Health and Clinical Excellence) recommandent l'utilisation des ISRS comme traitement de première ligne, avant la clomipramine. (37)

c.2/ Instauration du traitement et posologies

Les doses d'antidépresseurs prescrites dans le TOC doivent être plus fortes que celles utilisées dans la dépression. (5,24) Le traitement est débuté avec la dose minimale. Celle-ci sera maintenue durant 4 à 12 semaines, puis sera augmentée ensuite progressivement jusqu'à atteindre la dose maximale.(Tableau 2)(3) Une fois la dose efficace est atteinte, elle doit être maintenue à long terme. Le fait d'arrêter ou de diminuer la prise médicamenteuse expose les patients au risque non seulement de rechute, mais aussi de résistance au traitement. (8)

Antidépresseurs	Dose quotidienne (mg/j)		
	Minimale	Maximale	Moyenne
Clomipramine (Anafranil^R)	75	300	200
ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine)			
Fluoxétine (Prozac ^R)	20	80	40
Paroxétine (Deroxat ^R)	20	60	40
Paroxétine (Deroxat ^R)	50	300	100
Sertraline (Zoloft ^R)	100	400	200
Fluvoxamine (Floxyfral ^R)	10	60	20
Escitalopram (Seroplex ^R)			

Tableau 9 : Posologies des antidépresseurs approuvés dans le traitement des TOC(3)

c.3/ Délai d'action

Le délai d'apparition des premiers signes d'amélioration se situe généralement entre deux semaines et un mois.(4) En effet, un début d'efficacité du traitement peut être observé dès la deuxième ou quatrième semaine. L'amplitude de l'effet thérapeutique augmente ensuite progressivement jusqu'à atteindre son maximum vers la 24^{ème} semaine environ. Cependant, chez certains patients, les résultats du traitement n'apparaissent qu'après trois mois. Pour cela, il est recommandé de patienter au moins trois mois avant de porter un jugement sur l'efficacité d'un premier traitement pharmacologique contre le TOC.(3)

c.4/ Durée du traitement

Il n'existe actuellement pas de règle précise, issue d'études contrôlées, fixant la durée du traitement médicamenteux du TOC. Ce dernier est le plus souvent poursuivi durant plusieurs années, voire indéfiniment.(4) Il comporte trois phases distinctes (3):

- La première phase dure 6 mois au moins. Elle correspond à un effet lent et progressif du traitement initial et a pour but la stabilisation du TOC.
- La deuxième phase dure 12 mois. Le traitement initial est maintenu à la même dose durant cette phase qui a pour but la consolidation de l'effet anti-TOC. Une interruption du traitement au cours de cette phase est responsable de plus de 80% des rechutes.
- La troisième phase est programmée une fois que le traitement est jugé efficace sur une période suffisante, et une fois que les phases 1 et 2 sont validées. Elle correspond à une réduction des doses du traitement qui doit de faire très progressivement, par paliers. En cas de rechute au cours de cette troisième phase, la dose antérieure sera reprise durant trois mois, avec une nouvelle tentative de dégression à l'issue de ces trois mois. La poursuite du traitement au long court est décidée après trois échecs de la dégression.

Seules quelques études ont abordé la question de la durée du traitement pharmacologique du TOC, une fois la réponse clinique obtenue. L'arrêt ou la poursuite du traitement dans ce cas est une décision complexe qui varie selon les patients et qui tient compte de nombreux arguments. Elle doit prendre en considération les effets secondaires des

médicaments, le risque d'interactions médicamenteuses, l'attitude des patients, les comorbidités, la grossesse, l'allaitement ainsi que d'autres facteurs. Le TOC est le plus souvent une maladie chronique, et la rémission est malheureusement rare. C'est pour cela que le traitement d'un épisode de TOC jusqu'à obtention d'une rémission, suivi d'une interruption du traitement, n'est pas un scénario clinique commun.(38)

Une étude portant sur l'arrêt du traitement pharmacologique dans le TOC a été réalisée en double aveugle. Au cours de celle-ci, un groupe de patients traités de manière stable sont randomisés, soit pour continuer leur pharmacothérapie initiale, soit pour remplacer leur traitement initial par un placebo. Un taux de rechute beaucoup plus élevé a alors été retrouvé chez les patients qui sont passés au placebo (52%) par rapport à ceux qui ont continué leur traitement initial (23%) (39). Une méta-analyse d'études similaires soutient cette conclusion : les taux de rechute chez les individus qui passent de leur traitement pharmacologique initial au placebo représentent environ le double de ceux des patients maintenus sous leur traitement pharmacologique initial.(40) En général, une fois la réponse clinique obtenue sous un traitement pharmacologique initial à dose efficace, ces résultats suggèrent que la poursuite de traitement est recommandée, en l'absence d'effets secondaires intolérables ou d'autres facteurs spécifiques à chaque cas.

d) Evaluation de l'efficacité du traitement antidépresseur

L'efficacité du traitement peut être évaluée grâce à l'Echelle de Yale Brown ou Y-Bocs, en se basant sur le score initial du patient avant le début du traitement (37), ou grâce à l'échelle de l'Impression Clinique Globale de Changement CGI-I (Clinical Global Impressions – Improvement) dont les scores varient de 1 (excellente amélioration) à 7 (aggravation).(3) Ces deux outils de mesure ont permis de définir plusieurs critères d'efficacité du traitement dans le TOC, qui seront détaillés dans le tableau 10.

Critères d'efficacité	Définition
Guérison	Score Y-Boes < 8
Rémission	Score Y-Boes < 16
Réponse complète	Réduction du score initial de la Y-Boes \geq 35% CGI 1 ou 2
Réponse partielle	Réduction du score initial de la Y-Boes \geq 25% et <35%
Pas de réponse	Réduction du score initial de la Y-Boes < 25% CGI \geq 4
Rechute	Rémission puis retour des symptômes initiaux ou augmentation de 25% du score Y-Boes, à partir du score de rémission, 3 mois après un traitement adéquat et efficace
Réfractaire	Pas de changement ou aggravation avec les traitements disponibles

Tableau 10 : Définition des critères d'efficacité communément utilisés dans le TOC(3,37)

e) Effets indésirables des antidépresseurs sérotoninergiques

Les antidépresseurs utilisés dans le traitement du TOC engendrent des effets indésirables qui s'expliquent principalement par l'altération du fonctionnement du système sérotoninergique périphérique et central. Ces effets secondaires sont le plus souvent transitoires et nécessitent rarement l'arrêt du traitement. Ils sont représentés majoritairement par l'état d'excitation, la nervosité, l'agitation ou la sédation, l'insomnie ou la somnolence, les tremblements, l'hyperhidrose, les nausées, les vomissements et la diarrhée. Certains effets peuvent apparaître à long terme, comme la prise de poids ou les troubles sexuels, à savoir la baisse de la libido et le retard d'orgasme. De plus, comme mentionnée précédemment, ces effets secondaires sont de fréquence et d'intensité moindres avec les ISRS qu'avec la clomipramine.(3)

	Traitement induisant le moins d'effet	Traitement induisant le plus d'effet
Effets secondaires précoces		
Cardiovasculaires (palpitations, hypotension orthostatique...)	ISRS	Clomipramine
Sédation	ISRS	Clomipramine
Insomnie	Clomipramine	ISRS
Anti-cholinergiques (bouche sèche, constipation, vision brouillée...)	ISRS	Clomipramine
Akathisie (agitation, mouvements forcés, bougeotte)	Clomipramine	ISRS
Nausée/Diarrhée	Clomipramine	ISRS
Hypersudation	Clomipramine	ISRS
Effets secondaires au long cours		
Prise de poids	ISRS	Clomipramine
Troubles sexuels (baisse libido, retard d'orgasme)	ISRS	Clomipramine

Tableau 11 : Effets indésirables des antidépresseurs anti-TOC (3)

e.1/ Effets indésirables de la clomipramine

Les principaux effets secondaires de la clomipramine sont directement liés à son action IRS, mais également aux propriétés pharmacodynamiques communes aux antidépresseurs tricycliques, à savoir l'effet antihistaminique (par antagonisme des récepteurs histaminiques H1), anticholinergique (par antagonisme des récepteurs cholinergiques/muscariniques M1), et anti-adrénergique (par antagonisme des récepteurs noradrénergiques $\alpha 1$).

Les effets secondaires induits par les propriétés IRS de la clomipramine sont expliqués par la stimulation aiguë des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄).(8). Les effets indésirables de natures sérotoninergiques, observés au cours des différentes études évaluant l'efficacité de la clomipramine dans le TOC (12) (13) (14), ont principalement consisté en la survenue d'agitation (12-14%), de troubles du sommeil (12-17%), de troubles

sexuels (12-41%), de baisse de la libido (18%) et de nausées (11-33%). Ces effets sont fréquents en début de traitement, puis tendent à s'atténuer, voire à disparaître, suite à la désensibilisation des récepteurs post-synaptiques secondaire à leurs stimulations répétées. De ce fait, il est important d'instaurer le traitement par la clomipramine de manière progressive afin d'éviter leur apparition, et de surveiller leur survenue lors d'une augmentation de posologie. Les effets antihistaminiques observés ont principalement consisté en la prise de poids (12%) et la somnolence (16-49%). Les effets anticholinergiques observés sont représentés par la constipation (11-44%), la vision floue (14-18%), la sécheresse buccale (39-81%) et la somnolence (16-49%). Enfin, les effets anti-adrénérgiques sont représentés par l'hypotension orthostatique, les vertiges (16-53%) et à la somnolence (16-49%). À cela s'ajoutent le risque de crise convulsive, de cytolysé hépatique, et de troubles du rythme.

Les effets secondaires observés sous clomipramine intraveineuse sont de la même nature que ceux rapportés après administration orale du traitement. Les effets les plus fréquemment observés dans les différentes études évaluant l'efficacité de la clomipramine intraveineuse ont consisté en la sécheresse buccale, la constipation, la somnolence et la nausée. (17,19)

e.2/ Effets indésirables des ISRS

e.2.1/ Effets secondaires de la fluvoxamine

La fluvoxamine est un antidépresseur relativement bien toléré. Les principaux effets indésirables observés au cours des différentes études évaluant l'efficacité de la fluvoxamine dans le TOC (21,23) ont consisté en: l'insomnie (35%), la somnolence (27%), les diarrhées (18%), les nausées (13-34%) et les troubles sexuels, notamment troubles de l'éjaculation et anorgasmie. Le poids des sujets est resté stable pendant les 12 premières semaines de traitement. Les arrêts de traitement dus à l'apparition d'effets indésirables ont pu concerner jusqu'à 19% des sujets au cours de l'étude de Hollander et al.(23)

e.2.2/ Effets secondaires de la fluoxétine

La fluoxétine est un traitement relativement bien toléré. Les principaux effets indésirables induits par la fluoxétine, observés au cours des différentes études évaluant l'efficacité de la fluoxétine dans le TOC (24) (25) (26) (27) (28) , ont consisté en la survenue d'une insomnie (24-39%), de céphalées (20-54%), d'anxiété (18-19%), de nausées (17-35%), de diarrhées (13-15,4%), de somnolence (15-21%), de sécheresse buccale (23%), de tremblements (19%), de vertiges (30%) ou encore de baisse de la libido (15%). Leur survenue a été plus fréquente chez les sujets recevant de fortes doses de fluoxétine (60 et 80 mg) comparativement à ceux prenant des doses plus faibles (20 et 40 mg).(26)

e.2.3/ Effets secondaires de la paroxétine

Au cours des différentes études évaluant l'efficacité de la paroxétine dans la TOC, les troubles de l'éjaculation ont constitué les effets secondaires les plus fréquemment rapportés, intéressant environ 30% des hommes avec des posologies atteignant 40 ou 60 mg. Les autres effets indésirables observés ont été la somnolence (33%), l'insomnie (27%), l'asthénie (22%), les céphalées (24%) et les troubles digestifs [nausée, constipation ou diarrhée] (43%).(29)

e.2.4/ Effets secondaires de la sertraline

Bien que la survenue d'effets indésirables soit plus fréquente lors d'augmentation des posologies, la sertraline est un traitement bien toléré à court et à long terme, y compris à fortes doses. Les principaux effets secondaires recensés au cours des différentes études évaluant l'efficacité de la sertraline dans le TOC, ont consisté en la survenue de nausées (11-28%), d'insomnie (14-34%), de somnolence (3-18%), de fatigue (10-17%), de diarrhées (11-29%), de céphalées (10-38%), de vertiges (3-17%), de sécheresse buccale (13-16%) et de troubles sexuels (10-15%).(29) (30) (31) (32) (33) (34) (35)

e.2.5/ Effets secondaires du citalopram

Les effets secondaires les plus fréquemment induits par le citalopram au cours des études évaluant son efficacité dans le TOC, ont consisté en la survenue de nausées (17-25%), de diarrhées (5-11%), de céphalées (15-19%), de troubles de l'éjaculation (7-13%), d'une sécheresse buccale (6-10%), d'une insomnie (12-19%) et d'une somnolence (5-10%). De plus, la fréquence de survenue de ces effets indésirables est pratiquement équivalente à faible ou à forte dose.(36)

f) Cas d'échec du traitement initial

Comme mentionné précédemment, il est recommandé d'attendre au moins trois mois avant de juger de l'efficacité du premier traitement anti-TOC. En cas d'échec du premier traitement antidépresseur prescrit, trois solutions sont possibles selon le cas : l'augmentation des posologies du traitement initial, le changement du traitement, et les associations médicamenteuses.

f.1/ L'augmentation des posologies

En cas de réponse partielle ou d'absence totale de réponse au premier traitement antidépresseur instauré, une augmentation des doses de ce dernier peut apporter une amélioration de la symptomatologie obsessionnelle compulsive chez 50% des patients. Dans ce cas, la dose maximale tolérée sera recherchée en augmentant très progressivement la posologie, tout en surveillant la survenue d'effets indésirables, dont la fréquence augmente parfois avec l'augmentation des posologies. Si après 6-8 semaines de traitement à la dose maximale tolérée, aucune amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive n'a eu lieu, on peut conclure à l'inefficacité du traitement initial et envisager son remplacement par un autre traitement antidépresseur, y compris la clomipramine.(3,8)

f.2/ Le changement du traitement

Le remplacement d'un antidépresseur sérotoninergique par un autre dans le TOC est indiqué dans deux situations : l'intolérance au premier traitement nécessitant l'arrêt de ce dernier, et l'absence totale de réponse au premier traitement malgré l'augmentation des posologies. Cette stratégie doit tenir compte des propriétés pharmacocinétiques des différents antidépresseurs sérotoninergiques utilisés. En effet, si le remplacement de la fluoxétine, de la sertraline ou du citalopram par un autre ISRS ne pose aucun problème, ce n'est pas le cas pour la paroxétine, dont l'interruption brutale peut exposer à des risques de syndrome de sevrage, et notamment de rebond cholinergique. Pour cela, la substitution de la paroxétine par un autre ISRS doit se faire en diminuant très progressivement la dose de paroxétine.(3,8)

f.3/ Les associations médicamenteuses

L'addition d'autres psychotropes tout en gardant le traitement initial est indiquée en cas de réponse partielle ou d'absence totale de réponse après plusieurs essais d'antidépresseurs sérotoninergiques en monothérapie. Cette stratégie d'association médicamenteuse, dite de « potentialisation », consiste à adjoindre au traitement IRS initial un second médicament, afin de permettre l'obtention ou la poursuite de l'amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. En effet, les antidépresseurs sérotoninergiques peuvent être associés à des molécules susceptibles de potentialiser la neurotransmission sérotoninergique ou à des substances modulant d'autres systèmes de neurotransmission. Cette stratégie d'association médicamenteuse doit tenir compte des risques liés aux effets secondaires et aux interactions médicamenteuses des différentes molécules utilisées. Le choix de la molécule à adjoindre dépend de plusieurs facteurs, notamment des habitudes du prescripteur, des données des études contrôlées ou encore de facteurs cliniques associés au TOC.(3,8)

Parmi les différentes associations médicamenteuses proposées dans le TOC, l'association de deux antidépresseurs dans un but de potentialisation sérotoninergique s'est avérée efficace. En effet, l'adjonction de la clomipramine au traitement ISRS initial est une technique classique, notamment au cours d'un traitement initial par citalopram. L'association clomipramine-citalopram a été comparée au citalopram en monothérapie chez 16 patients n'ayant répondu ni à la fluoxétine, ni à la clomipramine, lors d'un essai ouvert avec randomisation. Ces patients ont été répartis en deux groupes selon le traitement reçu : clomipramine-citalopram (n=9) et citalopram seul (n=7). Les doses de citalopram ont été de 40 mg dans les deux groupes, celles de la clomipramine de 150 mg. Après 90 jours de traitement, la diminution moyenne des scores Y-BOCS a été de 54,2% dans le groupe sous clomipramine-citalopram contre 20,1% dans le groupe sous citalopram seule. De plus, une réponse complète au traitement, soit une réduction d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS, a été obtenue chez la totalité des neuf sujets du groupe sous clomipramine-citalopram, alors qu'un seul des 7 patients du groupe sous citalopram seul a satisfait ce critère.(41)

Cette technique d'adjonction de deux antidépresseurs est loin d'être la seule stratégie d'association médicamenteuse qui a montré son efficacité dans les TOC résistants ou partiellement répondeurs. En effet, d'autres molécules peuvent être associés aux antidépresseurs afin de potentialiser leur action anti-TOC, notamment certains antipsychotiques, certains anxiolytiques ou encore certains normothymiques.(38) La contribution de ces molécules dans le traitement anti-TOC sera détaillée dans la partie des traitements pharmacologiques associés (II-1)b/).

2/ Les traitements pharmacologiques associés

Si l'effet du traitement pharmacologique sur la sérotonine représente une nécessité, cette condition ne suffit pas à elle seule pour avoir une efficacité complète sur le TOC. En effet, les études cliniques montrent que moins de 60% des sujets souffrant de TOC sont jugés répondeurs aux antidépresseurs sérotoninergiques seuls, et que ces derniers réduisent l'intensité du TOC avec une moyenne de 35 à 50% seulement. (3) Ces données conduisent à admettre soit l'existence d'autres cibles biologiques, autres que la cible sérotoninergique, impliquées dans le TOC, soit la nécessité de potentialiser l'effet du traitement pharmacologique sur la cible sérotoninergique.

a) Les antipsychotiques

Prescrits seuls, les antipsychotiques n'ont montré aucune efficacité dans le traitement du TOC. C'est l'association d'un antipsychotique à un antidépresseur sérotoninergique qui a prouvé son efficacité chez les patients résistants au traitement par les antidépresseurs sérotoninergiques en monothérapie. Ceci permet de déduire la nécessité d'agir simultanément sur les deux cibles sérotoninergique et dopaminergique pour avoir un effet clinique optimal dans le TOC (3). En effet, le TOC pourrait résulter d'une hyperactivité dopaminergique striatale, modulée chez certains patients par une hypoactivité sérotoninergique sous-jacente, cette hypothèse dépassant le modèle sérotoninergique classique. (42)

La plupart des études rapportent une efficacité des antipsychotiques de première génération (haloperidol et amisulpride) et de certains antipsychotiques de deuxième génération (risperidone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine) en association à un ISRS dans le traitement des TOC résistants aux antidépresseurs sérotoninergiques seuls. (42) En effet, à

doses moyennes ou faibles, les neuroleptiques tels que la rispéridone (Risperdal®), l'halopéridol (Haldol®), la lévomépromazine (Nozinan®) ou encore la cymémazine (Tercian®), peuvent avoir un effet additif aux antidépresseurs sérotoninergiques. A hautes doses, ils peuvent constituer un traitement d'urgence, de courte durée, pour les états aigus où l'anxiété est incoercible et incontrôlable par les anxiolytiques et/ou les antidépresseurs en perfusion. (4)

L'adjonction des neuroleptiques aux ISRS est l'association médicamenteuse la plus couramment utilisée afin de potentialiser l'effet des antidépresseurs sérotoninergique sur les TOC résistants. (20) En pratique, l'adjonction de petites doses (0,5 à 2,5 mg) de rispéridone (Risperdal®), qui est un neuroleptique atypique en raison de sa forte activité sérotoninergique, à un ISRS a été recommandée. (3,4)

b) Les anxiolytiques

Les anxiolytiques constituent un traitement palliatif afin de diminuer l'anxiété associée au syndrome obsessionnel compulsif. Leur action sur les obsessions, les rituels et la dépression est nulle.(4) Néanmoins, le clonazépam (Rivotril®), qui est un anxiolytique puissant, peut être ajouté aux antidépresseurs sérotoninergiques, notamment en cas d'attaques de panique associées au TOC. (3) Mais encore, l'alprazolam (Alpraz®) à forte dose serait effectif sur les symptômes obsessionnels compulsifs. (43,44)

c) Les thymorégulateurs

Les thymorégulateurs n'ont pas d'action prouvée sur les symptômes obsessionnels compulsifs. Néanmoins, certains normothymiques tels que le lithium ou encore la carbamazépine (Tégréto®), ont été proposés pour augmenter l'effet des antidépresseurs sérotoninergiques utilisés dans le traitement du TOC. Par ailleurs, les thymorégulateurs peuvent montrer un grand bénéfice en cas de trouble bipolaire associé au TOC. (4)

	Idées obsédantes	Rituels	Anxiété	Dépression
Antidépresseurs	+	+	+	+
Neuroleptiques	0	0	+	-
Anxiolytiques	0	0	+	0
Thymorégulateurs	0	0	0	0

Tableau 12 : Action des différentes classes de psychotropes sur le syndrome obsessionnel(4)

d) La Bupirone :

La bupirone (Buspar®) est un anxiolytique sérotoninergique agissant comme un agoniste 5-HT1A. Dans deux études contrôlées, comportant peu de patients, la bupirone a montré un effet positif sur l'anxiété, mais aussi sur les rituels et la dépression. Mais encore, la bupirone possède aussi un effet additif aux antidépresseurs sérotoninergiques, pour lesquels elle constitue le plus souvent soit un traitement d'addition, l'idée étant de potentialiser l'effet du traitement sur la sérotonine, soit un traitement de deuxième intention. (4) La dose efficace varie de 20 à 60 mg /j. (3)

B) Les Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC)

Les thérapies cognitives et comportementales, dont les techniques les plus représentées sont celle de l'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR), et celle de la Restructuration Cognitive, peuvent être considérées aujourd'hui comme des approches psychothérapeutiques particulièrement adaptées au traitement des TOC. (45) Mais encore, elles constituent actuellement les seules psychothérapies validées, selon le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS), pour le traitement des TOC résistants au traitement pharmacologique. (46) En effet, malgré les histoires de cas publiées par certains psychanalystes et basées essentiellement sur des considérations théoriques, une revue de l'ensemble des traitements psychologiques du TOC a permis de conclure à l'inefficacité de la psychanalyse et des thérapies analytiques dans le traitement du TOC.(47)

Les thérapies cognitives et comportementales dans le TOC reposent essentiellement sur une analyse fonctionnelle et une véritable conceptualisation des mécanismes opérant dans le maintien du trouble, à savoir les situations déclenchant les pensées intrusives, les obsessions, les compulsions, les évitements et les anticipations. De cette analyse fonctionnelle dépendent

les cibles à la fois cognitives (contenu et degré de croyance en l'obsession) et comportementales (évitements actifs, hiérarchisation des situations), mais aussi les interventions thérapeutiques afférentes, à savoir la restructuration cognitive et l'exposition avec prévention de la réponse. (2)

La thérapie cognitive et comportementale est un processus se déroulant en quatre phases successives. La première phase consiste en une définition du problème et des objectifs thérapeutiques, à la fois par le patient et par le thérapeute. La deuxième phase de la thérapie réside en la mise en place de prescriptions comportementales associées à des techniques visant à modifier les croyances dysfonctionnelles de base et à débloquer le système rigide de perception-réaction. La troisième phase est une phase de consolidation des progrès obtenus, mais aussi d'identification et de prévention des risques de rechute. Enfin, la dernière phase est une phase de clôture, qui débute lorsque le patient estime avoir retrouvé une qualité de vie satisfaisante, avec une réduction significative ou une disparition complète des symptômes. (48)

L'alliance thérapeutique entre le thérapeute et le patient souffrant de TOC est une condition indispensable pour assurer l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale. En effet, le thérapeute doit établir avec son patient une relation de collaboration empirique, telle celle de deux savants travaillant sur un même projet et avançant des hypothèses en commun afin de promouvoir des techniques de changement. Il doit également renforcer la motivation du patient et l'encourager à persévérer malgré les difficultés de la thérapie. Pour cela, les qualités relationnelles du thérapeute jouent un grand rôle dans la réussite de la thérapie. En effet, des études ont montré qu'un thérapeute respectueux, compréhensif, encourageant, intéressé, explicite et capable de proposer des défis au patient, aura de meilleurs résultats qu'un thérapeute moins actif. (49) Mais encore, l'entourage du patient occupant une place très importante dans la thérapie, il est important d'impliquer et de mobiliser les membres de la famille et de l'entourage en tant que co-thérapeutes, en leur demandant d'observer activement les symptômes mais sans agir, et en les félicitant pour leurs efforts fournis afin d'aider le patient. (5,50)

1/ Les techniques comportementales : L'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR)

L'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR) est la technique de référence dans l'approche comportementale des TOC. Elle associe l'exposition du patient aux situations qui déclenchent les obsessions anxieuses à l'empêchement de toute compulsion, ou rituel, observable ou mental dans ces mêmes situations. Elle permet au patient de développer sa capacité à faire face à l'anxiété, à reconnaître et à apprivoiser les émotions provoquées par les pensées obsédantes et à accroître son sentiment d'efficacité personnelle. (51,52)

a) Les principes de la thérapie comportementale par Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR)

L'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR) est basée sur les principes généraux suivants (53):

- Exposer le patient aux conditions qui déclenchent les obsessions anxieuses : exposition in vivo ;
- Empêcher toute compulsion observable ou mentale ;
- Apprendre au patient à faire face à l'anxiété, à apprivoiser les émotions suscitées par les obsessions et à développer son sentiment d'efficacité personnelle face à celles-ci.

Cette technique consiste donc à confronter progressivement le patient aux stimuli anxiogènes, idées ou représentations obsédantes, sans recourir à des compulsions ou rituels qui sont conçus comme les stratégies d'évitement de l'anxiété. L'anxiété augmente puis diminue, suite à un temps d'habituation du cerveau.

Avant de démarrer une thérapie comportementale, il est indispensable de réaliser une évaluation complète du patient qui porte sur (46) :

- la nature du TOC et son analyse topographique ;
- l'analyse fonctionnelle du TOC en tenant compte d'une théorie holistique des autres comportements et problèmes actuels du patient et d'une anamnèse d'autres perturbations ou événements significatifs dans la vie du patient ;
- les ressources du patient et les contre-indications au traitement ;
- les réactions de l'entourage du patient ;
- l'état de motivation du patient, sa capacité d'autocontrôle et son sentiment d'efficacité personnelle à pouvoir se débarrasser de son trouble.

Par ailleurs, les exercices de l'EPR supposent que le patient ait remis en cause ses croyances envers ses obsessions. Il est inutile d'exposer un patient qui fait preuve d'ambivalence, qui critique faiblement le contenu de ses pensées obsédantes ou qui y adhère. En effet, plus le degré d'insight du patient est faible, moins la réponse à l'EPR sera bonne. (2,50)

b) La pratique de l'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR)

La ou les deux premières séances d'EPR constituent une phase de psychoéducation du trouble. Elles ont pour but d'établir le diagnostic, d'exposer le modèle cognitif et comportemental du TOC, ainsi que les principes de la thérapie comportementale. Elles permettent également d'évaluer la sévérité du TOC et la balance obsessions-compulsions, grâce à l'échelle d'obsessions-compulsions de Yale Brown (Y-BOCS) ou à la Compulsive Activity Checklist (CAC). Cette évaluation initiale permet de suivre l'évolution du trouble durant la thérapie et de mesurer l'impact quantitatif de la thérapie sur les symptômes. (50,52)

Dès la fin de la première ou de la deuxième séance, le thérapeute demande au patient de tenir un agenda d'auto-observation du TOC. Cet agenda doit consister en un relevé exhaustif de toutes les situations donnant lieu à des obsessions, des rituels et des évitements. Cet agenda doit être rempli rigoureusement par le patient entre les trois séances suivantes, à raison de deux journées par semaines. De plus, il est indispensable que le patient y décrive avec précision l'intégralité des séquences qui structurent chaque rituel. Chaque situation anxiogène doit être minutieusement décrite, avec le degré d'anxiété qu'elle engendre, noté sur 10, la

pensée obsédante qu'elle suscite, et les compulsions et les évitements effectués par le patient afin de lutter contre l'anxiété. En effet, une description imprécise ou incomplète entraverait la mise au point par le thérapeute d'un exercice ou d'un contre-rituel adapté à la structure du rituel ciblé. (2)

Les données issues de cet agenda permettent, au cours des séances suivantes, de mettre en évidence et de cibler les situations anxiogènes les plus importantes par leurs conséquences significatives sur les plans fonctionnel et émotionnel, et pour lesquelles la disparition du TOC changerait la vie du patient de manière considérable. Les données de l'agenda permettent également une hiérarchisation des situations anxiogènes, aboutissant à classer par difficulté croissante l'ordre selon lequel le patient va s'exposer aux obsessions sans effectuer de compulsions. La graduation des situations de la plus facile à la plus difficile et la progressivité sont indispensables dans la mise au point des expositions. Ainsi les premières expositions concernent les situations les plus aisées à aborder en termes d'anxiété, puis se poursuivent par ordre de difficulté croissante. Mais encore, il est préférable de commencer par des techniques où le patient imagine la situation d'exposition avec prévention de la réponse avant de l'affronter en réalité. (51,52,54)

Après cette étape de hiérarchisation et de graduation, le thérapeute et le patient discutent du choix de l'exercice d'EPR, lequel est généralement prescrit dans le cadre de vie du sujet. Ce qui a été appris au cours de la séance est transféré dans la vie quotidienne sous forme de tâches sur lesquelles le patient et le thérapeute se mettent d'accord. L'accomplissement de la tâche bloque les facteurs qui contribuent au développement et au maintien du trouble obsessionnel, à savoir les compulsions et les évitements. Ces derniers sont neutralisés par l'exposition, qui doit se poursuivre jusqu'à la diminution d'au moins 50% de l'anxiété. (51,52,54)

Le temps minimum d'exposition nécessaire varie selon les auteurs. Il existe un accord pour que la durée de l'exposition à la situation anxiogène soit suffisamment longue, afin d'éviter les risques de sensibilisation et permettre une diminution de l'anxiété sur la durée de l'exercice. En pratique, une séance d'EPR varie entre 45 minutes et 2 heures. (5,55)

En ce qui concerne la fréquence des séances d'EPR, les entretiens avec le thérapeute peuvent être rapprochés, à raison d'une fois par jour à une fois semaine, ou espacés à raison d'une fois toutes les deux à trois semaines au maximum. En moyenne, le nombre total requis de séances d'EPR avec le thérapeute varie entre dix et trente séances. (5,55)

Une exposition réussie est une exposition graduelle aux situations anxiogènes établies lors de la hiérarchisation, générant un degré d'anxiété suffisamment important sans être excessif, complète, minimisant les évitements subtils du patient, suffisamment prolongée jusqu'à diminution d'au moins 50% de la réponse anxieuse, et répétée fréquemment, même quotidiennement si cela est possible. (2)

c) Les débuts de l'utilisation de l'EPR dans le TOC

Le début de l'utilisation de la thérapie comportementale par Exposition avec Prévention de la Réponse remonte à la moitié des années 60. Jusque-là, aucune alternative au traitement pharmacologique n'a été proposée pour vaincre le TOC. Ce n'est qu'en 1966, que Meyer a décrit l'histoire de deux patients traités avec succès par une thérapie comportementale combinant une exposition prolongée à des situations anxiogènes à une prévention stricte des rituels. Au cours des années suivantes, Meyer et ses collègues ont utilisé la technique de l'EPR pour soigner d'autres patients souffrant de TOC, et ont trouvé que cette technique était très efficace pour 10 patients sur 15, et partiellement efficace pour les patients restants. En effet, une réduction importante de la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs a été observée chez 10 patients sur 15, l'amélioration clinique étant plus modeste chez les cinq restants. Mais encore, outre le fait de se manifester assez rapidement, après 3 semaines de prise en charge, les effets favorables observés ont eu tendance à se maintenir dans le temps, puisque cinq ans plus tard, seulement deux des 15 patients améliorés par l'EPR ont rechuté. (56-60)

Le développement de la thérapie comportementale par EPR s'est fait ensuite grâce à de nombreuses équipes de soins et de recherche, dont celle de Marks, celle de Fals-Stewart, ou encore celle de Lindsay. Ces équipes ont contribué activement à démontrer l'efficacité de cette thérapie comportementale dans le traitement du TOC à travers la réalisation d'études contrôlées portant en général sur des échantillons plus importants de sujets. Ces études seront détaillées dans le chapitre suivant (a-4)).

d) L'efficacité thérapeutique de l'EPR dans le TOC

Plusieurs études contrôlées ont évalué les effets thérapeutiques de la technique de l'EPR dans le TOC, en la comparant à une procédure dite de contrôle.

La première étude contrôlée, comparant l'efficacité de la thérapie comportementale par EPR dans le TOC à celle de la relaxation, considérée comme procédure de contrôle, a été réalisée par Marks et al en 1975. Au cours de cette étude, 20 patients souffrant de TOC ont été traités par EPR, pour une durée de 8 semaines avec une moyenne de 23 séances au total. Cette thérapie permis une réduction considérable du temps quotidien passé à la réalisation des activités compulsives dès la 3e semaine. Mais encore, cette amélioration clinique s'est maintenue au cours des 2 années suivantes au terme desquelles 14 des 20 patients traités par EPR étaient considérés comme «très fortement améliorés», un comme «fortement amélioré», les cinq autres voyant leurs symptômes inchangées. La relaxation quant à elle n'a montré aucune efficacité sur l'intensité des rituels. (61)

Une autre étude contrôlée, comparant l'efficacité de la thérapie comportementale par EPR dans le TOC à celle de la relaxation, considérée comme procédure de contrôle, a été réalisée par Fals-Stewart et al. Au cours de cette étude, deux groupes de patients souffrant de TOC ont été constitués, l'un recevant l'EPR (n=31) et l'autre recevant la relaxation (n=32). Chacun des deux groupes a reçu 24 séances individuelles sur une période de 12 semaines. Le groupe traité par EPR a présenté une réduction de 40% environ de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs selon l'échelle de Yale-Brown (Y-BOCS) à l'issue des 3 mois de traitement mais aussi au cours des 3 mois suivants. Le groupe traité par relaxation n'a quant à lui montré aucune amélioration des manifestations cliniques. (45)

Quelques années plus tard, une autre étude contrôlée, comparant l'efficacité de la thérapie comportementale par EPR dans le TOC à une procédure générale de gestion de l'anxiété, considérée comme procédure de contrôle, a été réalisée par Lindsay et al. Au cours de cette étude, deux groupes de patients souffrant de TOC ont été constitués, l'un recevant l'EPR (n=9) et l'autre recevant la procédure générale de gestion de l'anxiété (n=9). Chacun de ces deux groupes a reçu en moyenne 15 séances réparties sur 3 semaines. A l'issue des 3 semaines, une diminution de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs selon l'échelle de Yale Brown (Y-BOCS) de 62% a été objectivée dans le groupe traité par EPR, le groupe contrôle ne présentant en revanche aucune amélioration clinique. (45)

e) L'EPR assistée par ordinateur ou à l'aide d'un thérapeute

L'efficacité de la thérapie comportementale par EPR, qu'elle soit assistée par ordinateur ou réalisée avec l'aide d'un thérapeute, a été évaluée dans une étude de Greist et al. Au cours de cette étude, publiée en 2002, 218 patients souffrant de TOC ont été répartis en trois groupes distincts. Le premier groupe (n=69) a été traité par EPR avec un thérapeute, le deuxième groupe (n=74) a été traité par EPR assistée par ordinateur, et le dernier groupe (n=75) a été traité par la relaxation, considérée comme une procédure de contrôle à l'EPR. La technique EPR assistée par ordinateur comporte d'abord une éducation et une évaluation clinique du patient précédant les séances journalières d'exposition. La technique EPR réalisée avec un thérapeute comporte 11 séances de thérapie à raison d'une par semaine. La relaxation fait appel à des séances journalières s'étalant sur 10 semaines. A l'issue de ces semaines de thérapies, les deux groupes EPR avec thérapeute et EPR assistée par ordinateur ont présenté une diminution significativement plus importante de la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown, comparé au groupe de contrôle, avec même une supériorité du groupe traité par EPR avec thérapeute (EPR avec un thérapeute : - 8 ; EPR assistée par ordinateur : - 5,6 ; relaxation : - 1,7). (62) On peut donc en conclure l'efficacité supérieure de l'EPR en présence d'un thérapeute, comparé à l'EPR assistée par ordinateur, le thérapeute jouant un rôle très important dans la réussite de la thérapie.

f) L'EPR en individuel et en groupe

La thérapie comportementale peut s'effectuer en individuel ou en groupe. Il existe plusieurs formules pour soigner le TOC en groupe. Le groupe de soutien est réalisé avant que le sujet ne commence la thérapie et permet de donner des informations sur le TOC et les traitements. L'intérêt est que le sujet prenne conscience qu'il n'est pas le seul à souffrir d'un TOC. Le groupe de maintien des gains thérapeutiques est réalisé après une thérapie. Il permet de suivre les patients et de généraliser les gains thérapeutiques par des séances de rappel. Enfin, le groupe de traitement est souvent mis en place en cas de TOC résistant, en association avec les traitements pharmacologiques. Selon les études, le nombre de séances varie de 7 à 24. (63,64)

Une étude contrôlée réalisée en 2007 par RA Anderson et CS Rees, a comparé les effets de 10 séances, à la fréquence d'une séance par semaine, de thérapie comportementale en individuel et en groupe. (65) Au cours de cette étude, les patients ont été répartis en trois groupes distincts :

- Groupe EPR en individuel (n = 17) ;
- Groupe EPR en groupe (n = 20) ;
- Groupe liste d'attente utilisé comme contrôle au traitement psychothérapique (n = 14).

Après 10 semaines de traitement, la diminution de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs sur la Y-BOCS a été de 30,4% pour le groupe EPR en individuel et de 28,7% pour le groupe EPR en groupe. Pour ces deux groupes, la diminution de la sévérité des symptômes a donc été équivalente mais nettement supérieure à celle observée dans le groupe liste d'attente, et qui a été de 2,5%. (65)

Ces résultats confirment ceux d'une autre étude publiée par Fals-Stewart et al., en 1993, et qui a retrouvé une même efficacité de la technique de l'EPR, que celle-ci soit pratiquée en groupe ou en individuel, avec une réduction d'environ 40% des scores de sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs sur la Y-BOCS, au bout de 12 séances de traitement. (66)

g) Les limites des techniques comportementales par EPR :

Les échecs techniques rencontrés au cours des thérapies comportementales par EPR peuvent être expliqués par la progressivité de l'exposition à la situation anxiogène. Comme il est rappelé constamment dans les manuels de thérapie cognitive et comportementale, cette exposition doit se faire très progressivement, afin de ne pas brusquer le patient. Cependant, dans la pratique, un grand nombre de patients qui s'exposent progressivement ou partiellement ne voient pas leur anxiété diminuer. Bien au contraire, chez beaucoup d'entre eux, elle ne fait qu'augmenter au cours du temps. Ces patients continuent alors à refaire inlassablement le même exercice. Et comme cet exercice n'apporte aucune amélioration de leur anxiété, ils ne sont pas motivés pour s'exposer à des situations plus importantes et plus

anxiogènes. Quant à l'étape de la prévention de la réponse, elle pose également un grand problème dans la réussite de la thérapie. En effet, après un certain temps de privation de l'accomplissement des compulsions, de nombreux patients exposés à la situation anxiogène finissent par céder à leurs rituels. Ils éprouvent alors un sentiment d'échec, de culpabilité et doutent en l'efficacité de la thérapie en avançant que leur anxiété retombe toujours à un moment. En effet, 25% des patients refusent la thérapie comportementale car l'exposition avec prévention de la réponse serait trop anxiogène. (52,60)

2/ Les techniques cognitives : La Restructuration cognitive

a) Les principes de la thérapie cognitive

La thérapie cognitive, qui est un traitement des ruminations obsédantes, s'appuie sur les techniques de restructuration des schémas cognitifs de danger et de catastrophe, modifiant progressivement les systèmes de croyances irrationnelles des patients souffrant de TOC. Elle permet de travailler les croyances surévaluées de ces patients et de diminuer le besoin de réassurance apporté par les rituels. (52)

Les schémas cognitifs, qui sont la cible de la thérapie cognitive, sont des structures cognitives stables, stockées dans la mémoire à long terme et fonctionnent automatiquement. Acquis au cours d'expériences précoces par interaction entre les structures neuronales et l'expérience, ils peuvent être activés par des émotions qui sont analogues à celles du moment où ils ont été imprimés. Ils sont alors activés de manière inconsciente par des circonstances triviales de la vie qui entrent en résonance avec leur contenu : danger, responsabilité, culpabilité, infériorité. (5)

La thérapie cognitive est basée sur l'hypothèse générale de la normalité de l'existence des pensées intrusives et sur celle d'une perturbation de leur interprétation chez les sujets souffrant de TOC. Ainsi, les techniques de restructuration cognitive sont fondées sur les principes fondamentaux suivants (52,67,68) :

- Considérer les pensées obsédantes ou intrusives comme des stimuli universels, présents chez tout être humain indépendamment de son ethnie et de sa culture ;

- Identifier les pensées automatiques qui correspondent à une interprétation négative de la pensée intrusive et qui sont dérivées de schémas cognitifs et de croyances particulièrement prévalents, tels des schémas de responsabilité et de culpabilité.
- Modifier ces derniers en vue de les assouplir, soit en les confrontant à la réalité au cours d'expériences comportementales, soit en les confrontant aux schémas cognitifs dysfonctionnels par le recours aux questionnements issus du dialogue socratique.

Au cours de la thérapie et parallèlement, des expériences comportementales permettront au patient de remettre en question les pensées automatiques ainsi que les schémas cognitifs dysfonctionnels. La thérapie ne consiste pas à empêcher le patient d'avoir des idées intrusives, mais à lui apprendre à ne pas les neutraliser et à assouplir les schémas qui génèrent les pensées automatiques. (52) Pour cela, plusieurs méthodes sont mises en œuvre afin de remettre progressivement en question la validité et l'utilité à court, moyen et long terme des schémas cognitifs et cherche à mettre en place des schémas alternatifs qui traitent l'information d'une manière plus réaliste.

b) La pratique de la thérapie cognitive

La thérapie cognitive est une thérapie individuelle à court terme de 20 séances d'une heure chacune. Il s'agit d'un processus se déroulant en cinq étapes successives. (52)

b.1/ Première étape : L'explication du modèle cognitif

La première étape de la thérapie cognitive dans le TOC consiste en l'explication du modèle cognitif. Elle s'effectue lors de la première rencontre du patient avec le thérapeute et constitue une phase importante de la thérapie. Au cours de cette étape, le thérapeute doit être à l'écoute de son patient et aide ce dernier à décrire son trouble. Il évalue ainsi le vécu de la maladie du patient et les répercussions de celle-ci dans sa vie quotidienne. Il s'agit donc d'une analyse fonctionnelle du TOC qui permet de déterminer les circonstances dans lesquelles il se déclenche, le scénario catastrophe associé à l'obsession, le rituel qui en résulte, et les conséquences du trouble à court et à long terme. (50,52)

Par la suite, le thérapeute s'intéresse aux modèles explicatifs du patient, à sa motivation et à ses attentes vis-à-vis de la thérapie en termes de bénéfices secondaires attendus. Ce n'est qu'après cela que le thérapeute peut proposer le cadre de la thérapie, à savoir la fréquence et la durée des séances ainsi que leur contenu. Il expose également son propre modèle explicatif du TOC et informe le patient sur le déroulement de la thérapie et ses objectifs. Le patient s'engage alors formellement dans la thérapie par un contrat. (50,52)

Comme pour la thérapie comportementale par Exposition et Prévention de la Réponse, l'alliance thérapeutique entre le thérapeute et le patient joue un rôle considérable dans la réussite de la thérapie cognitive. Cette alliance thérapeutique repose essentiellement sur la collaboration active du patient mais aussi sur l'empathie, bienveillance, et l'intérêt du thérapeute à l'égard de son patient. (69)

b.2/ Deuxième étape : La différenciation des pensées

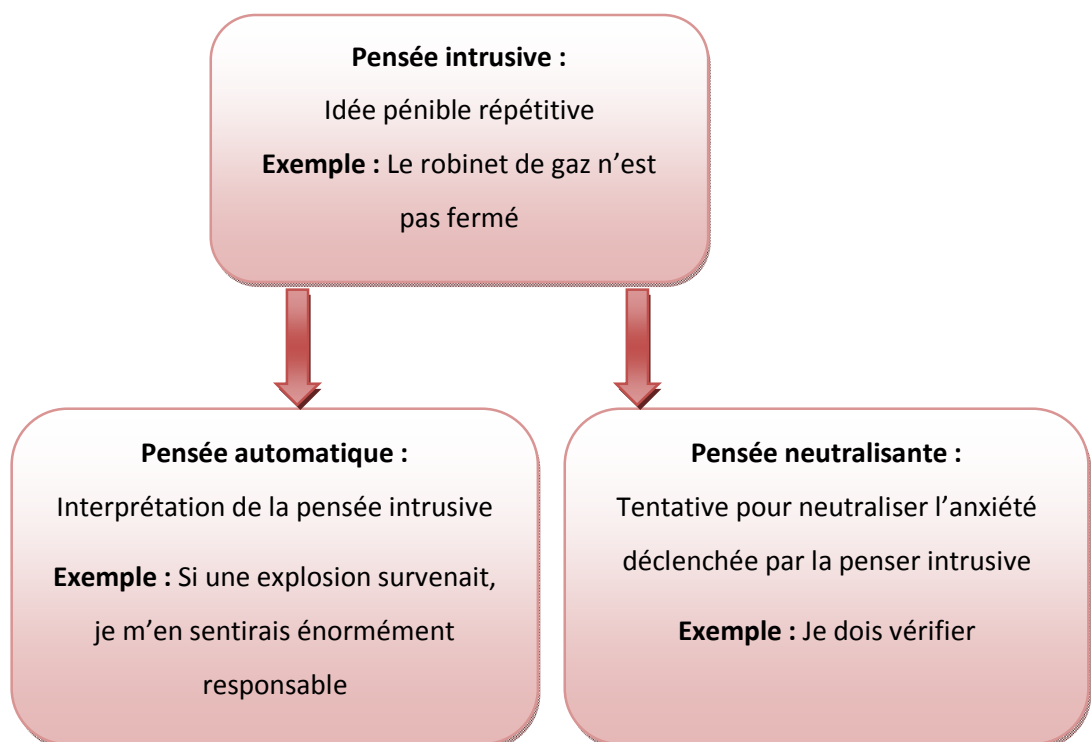


Figure 6 : La différenciation des pensées dans la thérapie cognitive du TOC

La deuxième étape de la thérapie cognitive dans le TOC consiste à apprendre au patient à observer ses propres phénomènes mentaux en distinguant les pensées intrusives ou stimuli, les pensées automatiques, résultant d'un schéma dysfonctionnel, et les pensées neutralisantes, équivalents des rituels qui réduisent momentanément l'angoisse mais maintiennent le trouble. (52)

b.3/ Troisième étape : La discussion des pensées automatiques

La troisième étape de la thérapie cognitive dans le TOC consiste en la discussion des pensées automatiques et a pour objectif de remplacer ces pensées automatiques par des pensées plus rationnelles. Pour cela, le thérapeute met en œuvre une technique appelée « la discussion socratique » ou le « questionnement socratique », au cours de laquelle il aide le patient à remettre lui-même en question ses croyances inébranlables en l'obsession et leur caractère dysfonctionnel, au moyen d'interventions interrogatives, de questionnements inductifs et de reformulations recadrantes. Il aide ainsi le patient à comprendre l'aspect irrationnel de ses pensées et scénarios sans le rassurer, car cela ferait office de rituel. (49,51) La discussion socratique consiste donc en la découverte guidée de la logique qui sous-tend les croyances en l'obsession et repose sur différentes techniques qui sont les suivantes :

b.3.1/ Les preuves et les arguments pour et contre

Le patient recherche et classe dans un tableau à doubles colonnes les arguments « pour », qui prouvent la véracité de sa pensée automatique, et les arguments « contre », qui l'invalident.(50,52,54,70)

b.3.2/ Les interprétations

Le patient recherche et liste toutes les autres interprétations possibles du problème et évalue leurs probabilités.(50,52,54,70)

b.3.3/ Le décentrage ou « double standard »

Le patient est amené à élaborer par décentrage des points de vue alternatifs à celui qu'il a de son obsession. Il doit pour cela essayer de répondre à la question suivante : Quelle serait votre opinion de cette même situation si elle arrivait à quelqu'un d'autre ? (50,52,54)

b.3.4/ L'avocat du diable

Il s'agit d'un jeu de rôle dans lequel le patient adopte le point de vue d'un procureur-médecin qui tenterait de convaincre le patient du caractère infondé de ses pensées automatiques en formulant des contre-arguments. Le médecin joue le rôle du patient. (50,52,54)

b.3.5/La recherche d'informations et le recueil d'avis extérieurs

La recherche d'informations ou d'avis auprès de personnes proches, d'experts ou encore de supports matériels, notamment les ouvrages et les médias, peut s'avérer utile et envisageable pour remettre en question les pensées automatiques. (50,52,54)

b.3.6/ Le calculs des probabilités de catastrophe

Le contenu redoutable de l'obsession impliquant des causes et des conditions nécessaires à sa concrétisation dans le réel, le thérapeute aide le patient à évaluer la probabilité de survenue de chacun de ses facteurs, ainsi que la probabilité finale cumulée. (49-51,53)

b.3.7/ Le camembert des responsabilités

Le patient est amené à évaluer le pourcentage de sa responsabilité dans la catastrophe qu'il redoute. Le thérapeute l'encourage à prendre en compte tous les autres facteurs pouvant être à l'origine de la catastrophe et auxquels le patient n'a pas spontanément pensé. Cette technique permet de diminuer la perception de la responsabilité du sujet dans la catastrophe redoutée. (50,52,54)

b.3.8/ L'expérience comportementale

On demande au patient de réaliser une expérience, avec toutes les précautions possibles, pour constater de lui-même que le scénario catastrophe n'est pas applicable. (50,52)

b.4/ Quatrième étape : Le repérage des schémas sous-jacents

La quatrième étape de la thérapie cognitive dans les TOC consiste en la recherche du sens caché des obsessions et en la compréhension de la logique sous-jacente des pensées automatiques, les unes après les autres, pour aboutir à un schéma de base. Pour cela, le thérapeute a recours à la technique de la flèche descendante, au cours de laquelle il aide le patient à comprendre les conséquences redoutables qu'il essaye d'éviter, afin d'identifier le scénario final le plus redoutable. (50,52)



Que se passerait-il si cela arrivait ?

Quelle serait la pire des conséquences ?

Qu'est-ce que cela représenterait pour vous ?

Que ressentiriez-vous si la chose se produit ?

Figure 7 : La technique de la flèche descendante

b.5/ Cinquième étape : La remise en question des schémas cognitifs

La cinquième et la dernière étape de la thérapie cognitive dans le TOC a pour objectif la remise en question des schémas cognitifs, en prenant soin de remettre en cause même le pire scénario redouté par le patient. Toutes les étapes précédentes de la thérapie cognitive ont pour but cette ultime finalité. (50,52)

c) L'efficacité thérapeutique des thérapies cognitives comparée à celle de l'EPR

Plusieurs études ont évalué l'efficacité thérapeutique des thérapies comportementales par Exposition et Prévention de la Réponse dans les TOC, comparé à celle des thérapies cognitives.

Une des premières études est celle de Van Oppen et al., au cours de laquelle 57 patients souffrant de TOC ont été répartis en deux groupes distincts. Le premier groupe (n=29) a été traité par EPR, tandis que le deuxième groupe (n=28) a bénéficié d'une thérapie cognitive. Les deux groupes de patients ont reçu 16 séances de thérapie, à raison d'une par semaine. Que ce soit après la sixième ou la dernière séance, aucune différence n'a été objectivée entre les deux groupes en ce qui concerne l'amélioration de la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown. (71)

Ces résultats ont été confortés par ceux d'une autre étude réalisée par Cottraux et al, au cours de laquelle 62 patients souffrant de TOC ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe (n=32) a été traité par EPR, tandis que le deuxième groupe (n=30) a bénéficié d'une thérapie cognitive. Les deux groupes de patients ont reçu en moyenne 20 séances de thérapie, réparties sur 16 semaines. Une évaluation de la réduction de la sévérité des manifestations cliniques selon l'échelle de Yale Brown à la 4^{ème}, à la 16^{ème}, à la 26^{ème} et à la 52^{ème} semaine de thérapie n'a objectivé aucune différence entre les deux groupes. (72)

Enfin, dans une étude réalisée par Whittal et al, une supériorité de la thérapie cognitive sur l'EPR a été objectivée. Cependant, cette supériorité n'atteint pas le seuil de significativité sur le plan statistique. Au cours de cette étude, 59 patients souffrant de TOC ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe (n=29) a été traité par EPR, tandis que le deuxième groupe (n=30) a bénéficié d'une thérapie cognitive. A l'issue de la thérapie, le pourcentage de patients répondeurs a été de 67% dans le groupe traité par thérapie cognitive contre 59% dans le groupe traité par EPR. (73)

En conclusion, l'ensemble des données dont nous disposons aujourd'hui mettent en évidence l'efficacité des TCC dans le traitement des TOC. La thérapie comportementale, basée sur différentes techniques d'exposition avec prévention de la réponse (EPR), se montre particulièrement bénéfique aux patients atteints de TOC. La thérapie cognitive, qui semble présenter une efficacité au moins égale, peut apporter un bénéfice additionnel pour cibler les distorsions cognitives et améliorer la compliance à l'EPR. La thérapie cognitive permet d'élargir le modèle comportemental et facilite le travail d'exposition en accélérant le processus de réduction d'anxiété. Elle peut donc être utilisée conjointement à la technique comportementale. (52)

Les recommandations actuelles préconisent de démarrer le traitement par des séances de TCC individuelles hebdomadaires et la pratique d'exercices entre les séances, soit à domicile, soit avec l'aide du thérapeute, en dehors de son cabinet. Les thérapies de groupe seraient envisagées en seconde intention. Une moyenne de 13 à 20 séances est recommandée. Dans les cas très sévères, une séance quotidienne sur 3 semaines est préférable, avec une durée totale de 50 heures. (74)

d) Les limites des techniques cognitives

Les différentes techniques de restructuration cognitive décrites précédemment ne sont pas efficaces chez tous les patients souffrant de TOC. Ces échecs thérapeutiques peuvent être expliqués par le fait que chez certains patients, le rituel initial de lavage ou de vérification est remplacé par un rituel mental de réassurance, basé sur ce qui a été acquis durant la séance de thérapie. Pour se rassurer et s'empêcher d'accomplir leurs rituels devant une situation anxiogène, ces patients récitent ce qui a été dit ou fait avec le thérapeute, et tombent dans le piège de la réassurance mentale. La restructuration cognitive est alors utilisée comme un nouveau rituel de réassurance mentale. (51,52)

Mais encore, le principe même d'utiliser la restructuration cognitive dans le TOC est discutable. En effet, il est reconnu que le TOC a une origine biologique, avec l'implication de la sérotonine et de zones cérébrales dysfonctionnelles. Ce fonctionnement cérébral pathologique entraîne une façon erronée de penser. Les obsessions et leur probabilité ne sont donc que des conséquences d'un dysfonctionnement biologique. On pourrait donc utiliser directement la biologie comme argument pour expliquer ces pensées erronées. L'origine du problème n'est finalement pas la thématique des obsessions et le degré de probabilité que survienne telle ou telle catastrophe, mais qu'un dysfonctionnement cérébral conduit le patient à penser de cette façon. Expliquer et insister sur cette origine biologique dans la psychoéducation du patient paraît donc une piste thérapeutique intéressante dans le TOC. Cette nouvelle approche thérapeutique sera détaillée dans le chapitre des nouvelles techniques neurocomportementales dans le TOC (IV-1). (75)

C) Le choix du traitement

Le TOC peut être traité soit par un traitement pharmacologique sérotoninergique seul, soit par une thérapie cognitive et comportementale seule (TCC), soit par l'association des deux. Le choix du traitement de première intention est déterminé par plusieurs facteurs, notamment par la sévérité clinique de la maladie, la dominance syndromique du TOC, la comorbidité dépressive, la disponibilité et l'efficacité de l'un ou l'autre des traitements.(3)

Ainsi, un traitement pharmacologique est prescrit en première intention en cas d'obsessions dominantes, de nombre élevé de symptômes, d'intensité globale importante, d'évitement ou d'anxiété sévère, de dépression majeure, de TCC non disponible, ou encore en cas de refus d'une TCC par le patient. En revanche, une psychothérapie cognitivo-comportementale est proposée en première intention en cas de compulsions dominantes, d'intensité globale modérée, d'absence de dépression associée, de refus de prise de médicaments par le patient, avec la disponibilité d'une TCC réalisée par un spécialiste du TOC.(3)

Par ailleurs, la prescription simultanée d'un traitement pharmacologique associé aux thérapies cognitives et comportementales a montré un grand bénéfice dans les TOC résistants au traitement pharmacologique seul. (58,76,77) Une étude a été réalisée par Tenneij NH, van Megen HJ, Denys DA et Westenberg HG, entre 1998 et 2002, au cours de laquelle quatre-vingt-seize patients atteints d'un trouble obsessionnel-compulsif ayant répondu à 3 mois de traitement médicamenteux ont été randomisée soit pour recevoir un traitement comportemental, soit pour poursuivre un traitement médicamenteux seul pendant 6 mois. Les patients qui continuaient à suivre un traitement médicamenteux ont finalement reçu une thérapie comportementale pendant 6 mois. Cette étude a abouti aux résultats suivants : Les patients atteints de TOC qui ont bénéficié d'une thérapie comportementale ont montré une plus grande amélioration des symptômes obsessionnels-compulsifs, selon l'échelle de Yale Brown, avec un nombre significativement plus important de rémissions, que ceux qui ont continué leur traitement pharmacologique seul. Les patients ayant reçu une thérapie comportementale après 6 mois de traitement médicamenteux ont montré une baisse non significative des symptômes obsessionnels compulsifs. Cependant, le taux de rémission

observé dans ce groupe était comparable au taux de rémission observé dans le groupe de patients recevant une thérapie comportementale directement après avoir répondu au traitement médicamenteux. Les résultats indiquent donc que l'ajout d'une thérapie comportementale est bénéfique pour les patients qui ont répondu à un traitement médicamenteux. Ces données suggèrent également que l'effet est plus important lorsque la thérapie comportementale est ajoutée immédiatement après l'obtention de la réponse au traitement pharmacologique. (78)



*Les nouveaux traitements
et les traitements à l'étude
dans les troubles obsessionnels
compulsifs :*

IV- LES NOUVEAUX TRAITEMENTS ET LES TRAITEMENTS A L'ETUDE DANS LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS :

Actuellement, la première ligne de traitement des troubles obsessionnels compulsifs est représentée soit par les antidépresseurs sérotoninergiques, soit par les thérapies cognitivo-comportementales, basées sur l'EPR et sur la restructuration cognitive, soit par l'association des deux. Ces thérapies classiques du TOC ont nettement amélioré le pronostic autrefois péjoratif de la maladie. (57,59,77) Mais en dépit de leur efficacité clairement démontrée, il n'en reste pas moins que 25-30% des patients souffrant de TOC ne semblent pas bénéficier de ces stratégies thérapeutiques, leurs symptômes demeurant inchangés ou leur amélioration clinique restant trop partielle pour leur permettre de retrouver un fonctionnement social, familial et professionnel de qualité. (79) Ces formes sévères, invalidantes et résistantes de TOC justifient la recherche de traitements biologiques et psychologiques innovants.

Au cours de ces dernières années, de nouvelles techniques thérapeutiques ont fait l'objet d'études prouvant leur efficacité dans le traitement des TOC résistants. Certaines ont été validées, alors que d'autres sont toujours à l'étude. En effet, les thérapies cognitives et comportementales classiques du TOC ont vu leurs techniques et leurs applications changer grâce à l'avènement de nouvelles techniques neurocomportementales. Le traitement pharmacologique du TOC a lui aussi bénéficié, à son tour, des derniers apports de la science, grâce à un certain nombre de molécules qui ont montré leur efficacité dans l'augmentation de l'effet thérapeutique des traitements classiques dans le TOC. Mais encore, la neurochirurgie a également montré un grand bénéfice dans l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs lorsque les autres thérapies ont échoué. Des techniques de psychochirurgie à la fois lésionnelle, ou d'ablation, et fonctionnelle, par la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) ont prouvé leur efficacité dans le TOC. Enfin, d'autres techniques de neuromodulation cérébrale, non chirurgicales, ont été proposées dans le TOC, incluant l'Electroconvulsivothérapie (ECT), la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS) ou encore la Stimulation Transcrânienne à Courant Direct (tDCS).

A) Les nouvelles approches dans la psychothérapie du TOC

1/ Les nouvelles techniques neurocomportementales

a) Un nouveau modèle explicatif du TOC : Le modèle neurocomportemental

Les découvertes scientifiques récentes concernant les facteurs neuroanatomiques et biochimiques impliqués dans le TOC, les observations sémiologiques faites par les patients eux-mêmes de leur maladie, et enfin les nombreux échecs thérapeutiques décrits par les TCC classiques, ont conduit à la proposition d'un nouveau modèle explicatif du TOC : le modèle neurocomportemental. Il s'agit d'un modèle bio-psycho-social selon lequel le dysfonctionnement de zones cérébrales entraînerait une contrainte biologique, c'est-à-dire un besoin de ritualiser, mécanique, chimique, sans raison extérieure particulière. Cette contrainte biologique va se matérialiser et se canaliser dans des actes moteurs ou mentaux que sont les compulsions et les rituels. L'anxiété vient alors renforcer et motiver l'expression comportementale de cette contrainte afin de permettre une réponse immédiate.

Le modèle neurocomportemental modifie la place de chaque symptôme (obsession, anxiété, doute, compulsion) dans l'équation et l'enchaînement du TOC, et donc le primat de chacun. En effet, selon le modèle neurocomportemental, le rituel est le noyau moteur de la maladie et non l'obsession ou le doute, et c'est donc lui qui entretient les dysfonctions cérébrales et l'état d'excitation et d'hyperactivité mentale qui en découle. L'obsession serait alors la conséquence de l'excitation et du dysfonctionnement cérébral qui la sous-tend, et non leur cause, et redeviendrait une pensée normale lorsque l'excitation sera vidangée dans les rituels. Mais à cause du phénomène du conditionnement opérant, cette excitation est relancée à chaque fois que le patient se trouve dans une situation qui a déjà été ritualisée ou évitée. L'obsession redevient alors envahissante et fixe, alors que le patient la considérait absurde quelques minutes auparavant. Le doute quant à lui semble suivre le même schéma et serait dépendant de l'excitation du cerveau. Le doute serait un désaccord entre les zones provoquant la contrainte biologique de contrôle d'une part, et l'intellect, représenté par les structures cérébrales fonctionnant normalement, et ne détectant pas objectivement de danger. Une fois les rituels terminés et l'excitation cérébrale retombée, les patients ne doutent plus. On constate par ailleurs que le doute diminue à mesure que les patients progressent vers la guérison dans la prise en charge.

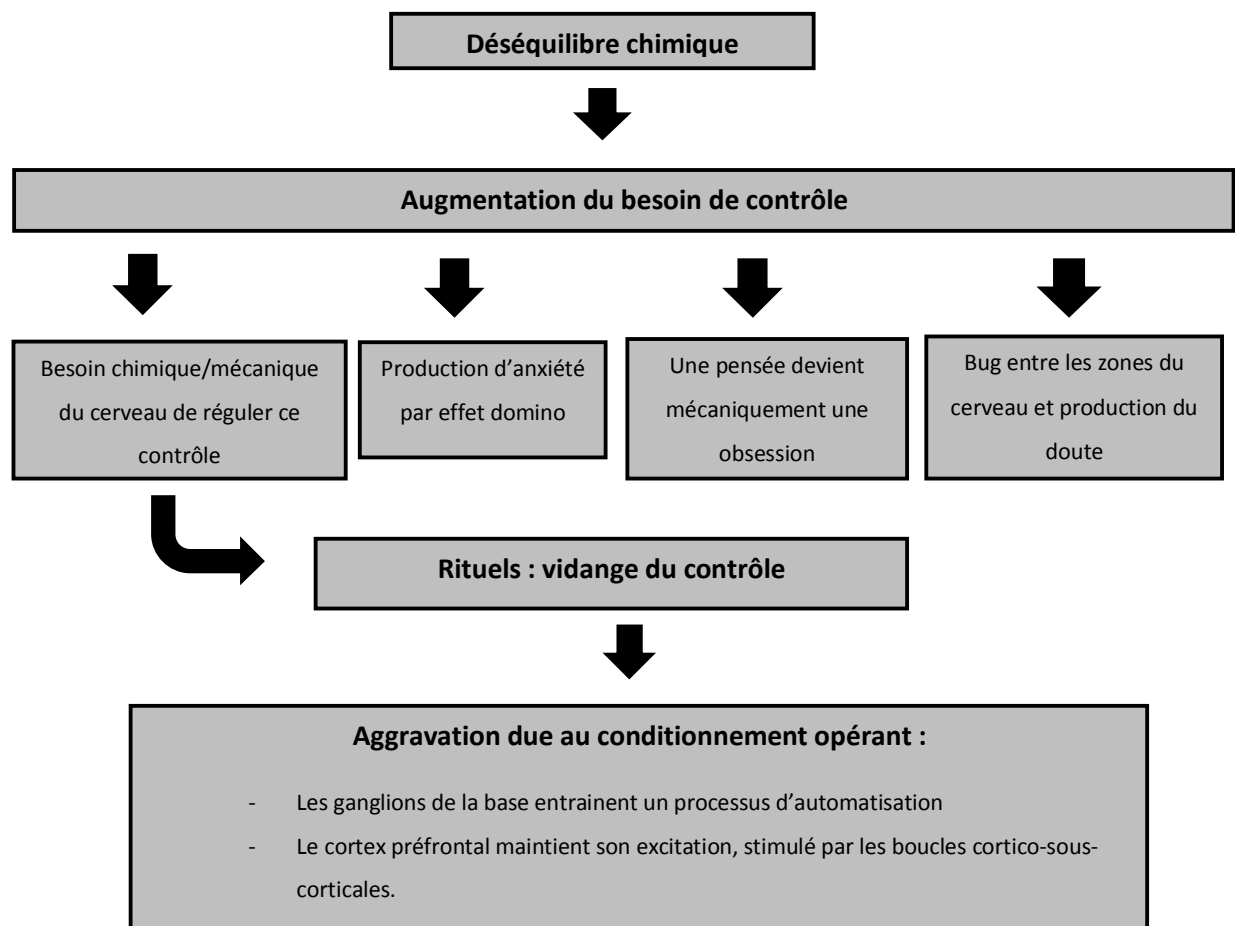


Figure 8 : Le modèle neurocomportemental du TOC (75)

Au total, le fonctionnement du TOC émanerait d'un dysfonctionnement de zones cérébrales, provoquant un besoin de contrôle se vidangeant dans des rituels. Le rituel serait l'expression première de ce dysfonctionnement. Obsessions, anxiété, et doute n'en seraient que les conséquences, les rituels maintenant et renforçant l'ensemble des manifestations obsessionnelles et compulsives et donc les dysfonctions cérébrales. (75)

Cette nouvelle conception neurocomportementale du TOC appelle à la modification des techniques cognitives et comportementales classiques, utilisées dans le TOC. En effet, il serait judicieux de proposer :

- Des techniques cognitives fondées sur la psychoéducation du fonctionnement du trouble et non plus sur le calcul de probabilités, considérant que la notion de contrainte biologique prévaut sur la notion de surestimation des dangers.

- Des techniques comportementales en accord avec la notion de contrainte qui serait vidangée dans les rituels, moteur du fonctionnement du trouble. Les exercices seront donc axés principalement sur les rituels, et le renforcement qu'ils exercent sur le trouble par conditionnement opérant. Cela ne signifie pas que la souffrance engendrée par les obsessions et le doute soit moindre, mais simplement que ces symptômes ne sont pas à l'origine du trouble mais en sont des conséquences.

Une équipe de psychiatres, psychothérapeutes, psychologues et chercheurs, dont le docteur Anne Hélène Clair, le docteur Vincent Trybou, le docteur Elie HANTOUCHE, le docteur Luc MALLET et le docteur Margot MORGIEVE, s'est intéressée à ce modèle neurocomportemental du TOC afin d'élaborer de nouvelles techniques cognitives et comportementales.

Ces techniques récentes et peu connues de nos jours, n'ont pas encore été validées scientifiquement et sont toujours en cours d'étude. (3,75,80)

b) La psychoéducation à la base de la thérapie cognitive

Dans les nouvelles techniques cognitives issues du modèle neurocomportemental du TOC, la psychoéducation du trouble représente le fondement de la thérapie. La psychoéducation consiste à expliquer au patient son diagnostic, les mécanismes et le fonctionnement de sa maladie, ainsi que l'utiliser des exercices qu'il sera tenu de faire durant les séances de thérapie. Pour cela, dès la première séance, un texte de psychoéducation (Annexe 1) expliquant de façon simple le fonctionnement du TOC et son origine biologique avant tout, est remis au patient. Ce texte que le thérapeute doit lire lentement avec son patient permet à ce dernier de comprendre comment agit son cerveau, pourquoi il présente de tels symptômes et pourquoi il a du mal à lutter contre. Ce texte de psychoéducation reprend la théorie neurocomportementale du TOC et insiste sur les points suivants (3,75,80) :

- L'origine du trouble est un dysfonctionnement biologique cérébral, entraînant une excitation de la zone du contrôle.
- Cette zone a besoin de se vidanger.
- Elle exige pour cela des rituels, et produit de l'anxiété.

- Cette excitation transforme des pensées banales en obsessions, et l'anxiété est produite par effet domino
- Cette excitation entraîne un désaccord entre deux messages contradictoires à l'origine du doute.
- Les rituels provoquent une automatisation de la maladie et une hyperréactivité du cerveau devant tout ce qui lui rappelle l'obsession.

Cette première étape de la thérapie est une étape à la fois déculpabilisante et anxiolytique. En effet, l'explication de l'origine biologique cérébrale du trouble permet souvent de soulager la culpabilité ressentie par un grand nombre de patients devant la constatation du caractère irrationnel de leurs symptômes, et contradictoirement, du caractère irrépressible de continuer à ritualiser, douter et présenter des obsessions.

Par ailleurs, la compréhension du caractère bidirectionnel du maintien du trouble, avec l'aggravation du dysfonctionnement cérébral par la réalisation des rituels, semble primordiale pour donner du sens aux exercices qui seront proposés au patient. La compréhension de l'utilité de ces exercices accroît la motivation du patient et sa confiance en la thérapie. En effet, la motivation du patient pour ne plus répondre à la forte contrainte que lui impose son cerveau est d'autant plus important s'il comprend que répondre à cette contrainte aggrave sa maladie.

Au cours des séances suivantes, la thérapie est basée sur la répétition constante de points précis du contenu du texte de psychoéducation. En effet, il est conseillé de relire attentivement ce texte avec le patient, et d'y revenir aussi souvent que nécessaire, si certains aspects n'ont pas été durablement intégrés, si la motivation du patient diminue, ou s'il remet en question l'utilité de poursuivre ses exercices. Toutes les questions du patient devront nécessairement aboutir à la relecture de ce texte. De plus, ce texte permet au patient d'avoir un support matériel concret sur lequel il peut s'appuyer et revenir pendant la thérapie. Il permet également de donner un caractère solide au discours du thérapeute, et de faciliter l'adhésion du patient à ce discours. En effet, pour faire confiance à son thérapeute et coopérer avec lui, le patient a besoin de sentir que le thérapeute maîtrise son sujet et que son modèle théorique est bon. (3,75,80)

Dans cette nouvelle thérapie cognitive, la restructuration cognitive étant construite exclusivement sur la psychoéducation, elle exclut donc tout travail sur les probabilités et la thématique des obsessions. En effet, un travail sur les probabilités supposerait que le risque existe et que le cerveau du patient a raison de s'inquiéter. Or, le modèle neurocomportemental stipule que les pensées obsédantes sont la conséquence d'une excitation du cerveau, cette excitation entraînant un dysfonctionnement dans la façon de penser du patient. Il est par conséquent inutile de discuter la véracité et la probabilité du contenu de ces pensées obsédantes si on sait d'emblée que leur contenu est erroné. (3,75,80)

Le but de la psychoéducation dans cette nouvelle thérapie cognitive est de constamment ramener le patient à son diagnostic et à l'explication biologique de son trouble par le phénomène de l'excitation cérébrale, mais aussi de le convaincre que ce n'est pas le contenu de ses pensées qui compte, mais sa façon de penser elle-même qui est dysfonctionnelle. L'idée est d'arriver, à terme, à ce que le patient ne s'étonne même plus de penser de cette façon. Pour cela, on apprendra au patient au cours de la thérapie à repérer et à identifier de façon automatique les symptômes du TOC, de la même façon qu'il sait identifier ceux d'une grippe ou d'une angine. Ainsi, quelles que soient les thématiques de son TOC, il va toujours retrouver les mêmes composantes : obsession, doute, anxiété, rituel et besoin de réassurance. (3,75,80)

Le doute est souvent le symptôme le plus difficile à identifier. La restructuration cognitive doit donc insister sur la parfaite reconnaissance que le doute est construit sur des suppositions volontairement utilisées par le cerveau pour justifier les rituels afin de vidanger son hyperactivité, et non sur des arguments réels, et que l'adhésion à ces suppositions est due non pas à leur pertinence, mais à l'excitation du cerveau. (3,80)

La psychoéducation, comparée aux techniques classiques de thérapie cognitive, est plus ergonomique et moins chronophage. Le remplacement de la thérapie cognitive par la psychoéducation permettra d'échapper aux limites de la thérapie cognitive, à l'origine de nombreux échecs thérapeutiques, et d'avoir une technique unique, plus appropriable pour le patient et plus maniable par le thérapeute.

c) Les nouvelles techniques comportementales

Les nouvelles techniques comportementales issues du modèle neurocomportemental du TOC sont toutes construites sur la base de l'exposition. En effet, comme dans toutes les psychothérapies, l'apprentissage repose inéluctablement sur les deux impératifs de l'exposition et de la répétition. De plus, la compréhension par le patient du mode d'action de ces techniques et des processus qu'elles engendrent est primordiale pour accroître la motivation de ce dernier et pour qu'il applique correctement et durablement ces techniques, d'où le rôle encore une fois de la psychoéducation. Il faut qu'il comprenne que les exercices qu'il sera tenu de faire durant les séances de thérapie agissent sur le contrôle et lui permettent d'acquérir de nouveaux apprentissages. Ainsi, pour chacune de ces nouvelles techniques, le thérapeute propose au patient, au cours de la première séance, une petite histoire simple expliquant le processus que la technique engendre dans son cerveau.

Quatre nouvelles techniques comportementales ont été décrites sur la base de l'approche neurocomportementale du TOC. La première est celle de la contamination totale. La deuxième est celle du décalage. La troisième est celle de la provocation et du sabotage. Enfin, la dernière est celle de la nomination et du laisser couler.

c.1/ La contamination totale

Cette première technique comportementale repose sur la notion d'impossibilité matérielle. Dans les descriptions sémiologiques que les patients font de leur trouble, ils rapportent un arrêt des obsessions, de l'anxiété, du doute et de l'envie de ritualiser quand ils sont devant une impossibilité matérielle, c'est-à-dire dans une situation qui ne permet pas le rituel. Ceci peut s'expliquer par le fait que le cerveau, comprenant qu'il ne pourrait pas vidanger son excitation dans des rituels, arrêterait momentanément de s'hyperactiver et par conséquent de produire des obsessions, du doute et de l'anxiété. En effet, selon le modèle neurocomportemental du TOC, le cerveau excité doit vidanger son excitation dans les rituels. Pour cela il produit de l'anxiété et des obsessions. Mais s'il se trouve devant l'impossibilité matérielle de vidanger son excitation, il ne prend même pas la peine de produire l'anxiété et les obsessions. (3,75,80)

La technique de la contamination totale est spécifique au TOC de contamination, et part du principe que ce n'est pas le soi-disant danger qui pose problème mais le besoin de protection, avec la notion de territoire à protéger. S'il n'y a plus de territoire propre, à protéger, il n'y a plus besoin de contrôler ce qui est sale. La technique va donc se baser sur la contamination totale du territoire propre. En effet, il faut faire disparaître le souci du maintien du propre, afin que le patient n'éprouve plus le besoin de ritualiser, au lieu de lutter au prix d'efforts importants contre ses rituels, comme dans la prévention de la réponse. Ainsi, quand le patient bloque son cerveau en contaminant le territoire dans sa totalité, c'est lui qui maîtrise la situation, pas son TOC, car son cerveau n'a plus aucun territoire à protéger. En revanche, tant que le territoire reste partiellement propre, le TOC a une marge de manœuvre immense pour agir. (3,75,80)

Les patients sont souvent réticents au tout début lorsqu'on leur présente la technique, et reculent parfois devant la crainte d'être très anxieux et de perdre totalement le contrôle. Pour cela, il faut que le thérapeute prenne soin de bien montrer à son patient qu'il ne s'agit pas d'un piège, mais au contraire, de la meilleure des maîtrises, en leur expliquant que si le cerveau n'a plus de territoire à contrôler, il ne produira pas d'anxiété. Il faut insister sur le fait que c'est le besoin de contrôler qui provoque l'anxiété, pas le sale. Pour que le patient adhère à la technique, il faut qu'il soit convaincu que la contamination totale va permettre, paradoxalement à ce qu'il pourrait imaginer, l'arrêt immédiat et définitif de l'anxiété. (3,75,80)

Pour permettre au patient de mieux comprendre l'intérêt et le fonctionnement de la technique, il présente au patient une métaphore simple reprenant la notion d'impossibilité matérielle et de territoire à protéger à tout prix : c'est la petite histoire de la Bergerie (Annexe 2). Cette histoire sera lue et discutée avec le patient. (3,75,80)

La technique de la contamination totale suit un protocole très strict et radical, construit sur une réduction progressive du territoire à protéger, en faisant tomber des parcelles les unes après les autres, mais chacune de façon totale. Ce protocole permet l'habituation sans démotivation du patient. Le but est de rendre l'environnement inapte aux rituels. On agit donc sur les conditions permettant le rituel et non sur le rituel lui-même, contrairement à la

technique de prévention de la réponse. La notion de progressivité porte ici sur le domaine spatial, alors que dans l'EPR, elle concerne la hiérarchie des situations auxquelles le patient s'expose selon leur difficulté, et donc selon l'intensité de l'anxiété. (3,75,80)

c.2/ Le décalage

La technique du décalage est particulièrement adaptée aux TOC de vérification, de remémoration et de rumination. Sa cible principale est l'intensité émotionnelle de la maladie. Elle agit alors sur les moyens de gestion émotionnelle, en mettant en avant la possibilité de décaler ou de retarder la réponse émotionnelle et le bénéfice que cela apporte. En effet, la technique du décalage vise à calmer l'excitation du cerveau en faisant disparaître le réflexe du TOC immédiat. Lorsque le patient éprouve le besoin de ritualiser, s'il exécute très rapidement son rituel, il envoie le message à son cerveau que le danger est tellement grave qu'il mérite un rituel immédiat, ce qui va renforcer l'intensité de la contrainte et de l'anxiété. De même, si le patient s'interdit complètement de ritualiser, le cerveau, qui a besoin de contrôler, produit d'autant plus d'anxiété jusqu'à céder à un moment ou à un autre. En revanche, si le patient apprend à ritualiser sans urgence, et retarder et décaler ses rituels à un moment ultérieur, le cerveau qui garde le droit de contrôler devient moins exigeant et diminue son excitation avec le temps. Ainsi, si l'excitation du cerveau est moins forte, la force de la contrainte qui pousse le patient à ritualiser devient moins forte également, ce qui entraîne la diminution des rituels et de leur durée au fur et à mesure que le temps passe. Le patient se donne donc le droit de ritualiser exactement comme le souhaite son TOC pour satisfaire le besoin de contrôle, mais il doit reporter à plus tard l'exécution du rituel autorisé. On agit donc sur l'immédiateté du rituel, et non sur le rituel lui-même. (3,75,80)

L'intérêt de la technique du décalage est expliqué au patient grâce à une histoire simple qui sera lue et discutée avec lui : c'est la petite histoire de La Madame Colère (Annexe 3). Le patient comprend de cette métaphore qu'il peut ritualiser autant de fois qu'il le souhaite, mais qu'il doit faire des pauses entre ses rituels afin de calmer l'excitation de son cerveau, et aussi que la diminution de cette excitation diminuera la puissance de sa maladie. (3,75,80)

Beaucoup de patients sont réticents devant cette technique à cause de la crainte qu'elle leur fasse perdre du temps. Pour que le patient y adhère et accepte de faire les exercices

demandés, il est donc indispensable de lui expliquer que les pauses qui seront introduites entre les rituels vont diminuer l'excitation de son cerveau. Et si son cerveau est moins excité, la contrainte à vidanger l'excitation dans les rituels sera beaucoup moins forte. Les rituels seront donc beaucoup plus courts et plus vite terminés. Bien que ces pauses prennent du temps, ce temps ne sera jamais plus long que celui perdu habituellement à faire les rituels. Il faut que le patient soit convaincu qu'en prenant le temps faire des pauses entre les rituels, il ne renforce pas sa maladie, mais l'améliore au contraire, et qu'au bout d'un certain temps, ce besoin de faire des pauses diminuera avec la diminution des rituels. (3,75,80)

La technique du décalage, lorsqu'elle est bien réalisée, en respectant les pauses entre les rituels, permet une diminution de 50% des rituels la première semaine, et de 70 à 80 % à la fin de la deuxième. Quant aux obsessions, elles diminuent généralement quelques semaines plus tard, avec la diminution de l'excitation du cerveau. Ces données prouvant l'efficacité de la technique, il peut être utile de les rapporter au patient afin d'accroître sa motivation et sa confiance en la technique. (3,75,80)

c.3/ La provocation et le sabotage

La technique de la provocation et du sabotage est particulièrement adaptée aux TOC de symétrie, d'annulation de pensées, de répétition et de pensées magiques et intrusives. Elle est basée sur la notion d'inutilité de faire des rituels complexes et longs si ces derniers sont immédiatement et volontairement sabotés ou cassés. En effet, ce que l'on connaît du conditionnement opérant nous apprend que la répétition d'un comportement renforce la maladie, que lorsque ce comportement est remplacé systématiquement par une nouvelle attitude, il donne lieu à de nouveaux apprentissages. Pour créer ainsi de nouveaux apprentissages, le technique de la provocation et du sabotage consiste à modifier la façon de réaliser les rituels, et à persister à les faire d'une façon qui ne correspond pas à ce que demande le TOC. Le patient doit donc faire l'inverse de ce que son TOC lui demande, c'est la provocation, et s'engager à détruire systématiquement tout rituel qui vient d'être fait, c'est le sabotage. La finalité est de modifier le fonctionnement pathologique du cerveau. (3,75,80)

Cette nouvelle technique comportementale est expliquée, comme les deux techniques précédentes, à l'aide d'une autre histoire simple : c'est la petite histoire de la Nappe (Annexe 4). Cette métaphore reprend la notion d'inutilité de faire des rituels complexes et longs s'ils sont sabotés volontairement et tout de suite après. (3,75,80)

Si les patients sont réticents devant cette technique de provocation et de sabotage, c'est parce qu'ils craignent encore une fois de perdre du temps à saboter puis à ritualiser de nouveau pour resaboter, et ce indéfiniment. Pour faire adhérer le patient à la technique, il faut donc lui expliquer que paradoxalement, si la technique est réalisée convenablement et durablement, et si le patient s'engage à saboter ses rituels systématiquement, les rituels prendront fin très vite. Pour accroître la motivation et la confiance du patient, le thérapeute peut lui rapporter les expériences d'autres patients qui ont vu leurs rituels diminuer d'au moins 25% la première semaine, et ainsi de suite de semaine en semaine, grâce à la technique de la provocation et du sabotage. (3,75,80)

c.4/ La nomination et le laisser-couler

La technique du laisser couler et de la nomination est une technique particulièrement adaptée au TOC de rumination. Elle est, comme les trois précédentes, basée sur un nouvel apprentissage. Cet apprentissage consiste d'une part, à nommer sa maladie, à savoir le TOC, par une phrase neutre qui ne fait pas office de réassurance, comme « c'est un TOC », plutôt que de faire les rituels, c'est la nomination. D'autre part, ce nouvel apprentissage consiste à laisser couler les obsessions plutôt que de lutter contre ou les combattre, afin de ne pas renforcer son trouble, c'est le laisser-couler. (3,75,80)

Lorsque le patient a bien intégré les notions de psychoéducation, il peut alors prendre conscience que les manifestations de la maladie sont cohérentes compte tenu de la biologie de son cerveau. Un nouvel apprentissage peut donc consister à prendre peu à peu l'habitude de laisser couler ces événements internes plutôt que lutter contre. Ainsi les symptômes ne sont pas renforcés par le comportement dysfonctionnel habituel. Les nouveaux apprentissages vont peu à peu remplacer les comportements automatisés pathologiques, à savoir les rituels. Face à ses obsessions et son anxiété, le patient doit donc se rappeler qu'il a des obsessions parce qu'il a un diagnostic de TOC, et non car la situation est risquée. On lui conseille alors de

nommer sa maladie, et de laisser couler ce qu'elle lui dicte, puisque quels que soient les obsessions ou les rituels imposés, ce ne sont que des conséquences des dysfonctions cérébrales liées à son TOC. (3,75,80)

Une nouvelle histoire simple est lue et discutée avec le patient afin de lui expliquer l'intérêt et le mécanisme de la technique du laisser couler et de la nomination : c'est la petite histoire du Voisin (Annexe 5). (3,75,80)

Lorsque la technique du laisser-couler et de la nomination est présentée aux patients, deux craintes les font reculer. La première est que l'obsession ne passe pas tant qu'il n'y a pas eu de rituel, et qu'elle leur reste des heures voire des jours en tête. C'est pour cela qu'il faut prendre soin de leur expliquer qu'en laissant couler une obsession et en nommant son diagnostic, on ne renforce pas la maladie, mais bien au contraire, on diminue très vite les ruminations mentales. La deuxième crainte des patients réside encore une fois dans la perte de temps qu'engendrerait l'action de répéter inlassablement la nomination de sa maladie, et que cela prenne autant de temps que de faire un rituel de réassurance. Pour les convaincre, il faut leur expliquer que le fait de répéter une phrase neutre ne demande aucun effort et aucune analyse intellectuelle, et permet de diminuer considérablement la maladie, alors qu'un rituel mental serait très coûteux en termes d'énergie, et ne ferait que relancer une multitude de nouvelles obsessions. (3,75,80)

L'ensemble de ces quatre nouvelles techniques comportementales consiste à adopter une nouvelle attitude face à la maladie après en avoir compris le fonctionnement. Avec la contamination totale, on agit sur les conditions permettant le rituel et non sur le rituel lui-même. On s'expose et on s'arrange pour rendre l'environnement inapte aux rituels, afin de couper volontairement la production d'anxiété. Avec le décalage, on s'expose et on se donne le droit de ritualiser exactement comme le veut le TOC pour satisfaire le besoin de contrôle, mais on reporte à plus tard l'exécution du rituel autorisé. Avec la provocation et le sabotage, on fait exactement le contraire de ce que le TOC demande, et on s'engage à détruire systématiquement tout rituel qui vient d'être fait. Avec le laisser-couler et la nomination, on agit sur le non renforcement du rituel et non sur le contrôle biologique. On laisse couler le flot de pensées car on sait que tout est TOC et on se le répète en boucle. Ainsi le patient devra

bloquer son cerveau dans ses capacités de ritualiser, décaler ce qu'il souhaite normalement faire au plus vite, saboter ce qu'il cherche généralement à contrôler, et enfin laisser couler des pensées contre lesquelles il lutte habituellement en nommant sa maladie.

Par ailleurs, si les évitements représentent une des principales causes d'échec thérapeutique dans les TCC classiques, car trop souvent oubliés par les thérapeutes, ce n'est pas le cas pour les nouvelles techniques comportementales. En effet, les nouvelles techniques comportementales accordent une importance primordiale à la lutte contre ces évitements, quitte à ce que les patients conservent leurs rituels dans un premier temps, car elles considèrent que les évitements constituent un moteur qui renforce le trouble encore plus que les rituels. L'évitement, qu'il soit moteur ou mental, étant fondamentalement contraire au principe d'exposition, et l'exposition étant le socle de tout apprentissage, un patient qui évite de s'exposer ou qui s'expose partiellement est donc un patient qui échappe à l'apprentissage. Supprimer les évitements revient à être en exposition permanente, donc à un apprentissage permanent et donc à une habitude beaucoup plus rapide que si le patient fait quelques exercices de prévention de la réponse en maintenant ses évitements. Lorsque l'habitude a lieu, le TOC diminue rapidement grâce au conditionnement opérant. Par conséquent, il paraît judicieux de cibler massivement les nouvelles thérapies comportementales sur les évitements. (3,75,80)

TCC classiques	Techniques neurocomportementales
Techniques cognitives	
<ul style="list-style-type: none"> - Différenciation des pensées - Preuves - Interprétations - Décentrage ou « double standard » - Avocat du diable - Recherche d'informations et recueil d'avis extérieurs - Calculs des probabilités - Camembert des responsabilités - Expérience comportementale - Flèche descendante 	<ul style="list-style-type: none"> - Psychoéducation seule
Techniques comportementales	
<ul style="list-style-type: none"> - Exposition - Prévention de la réponse 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition et primauté des évitements - Contamination totale - Décalage - Provocation et sabotage - Nomination et laisser couler

Tableau 13: Tableau récapitulatif des différences entre les TCC classiques et les techniques neurocomportementales

2/ La Thérapie Basée sur les Inférences (TBI) :

La Thérapie Basée sur les Inférences (TBI) est une nouvelle technique cognitive, proposée au milieu des années 1990, pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif.

a) Les origines de la TBI

a.1/ Un nouveau modèle cognitif du TOC : L'Approche Basée sur les Inférences (IBA)

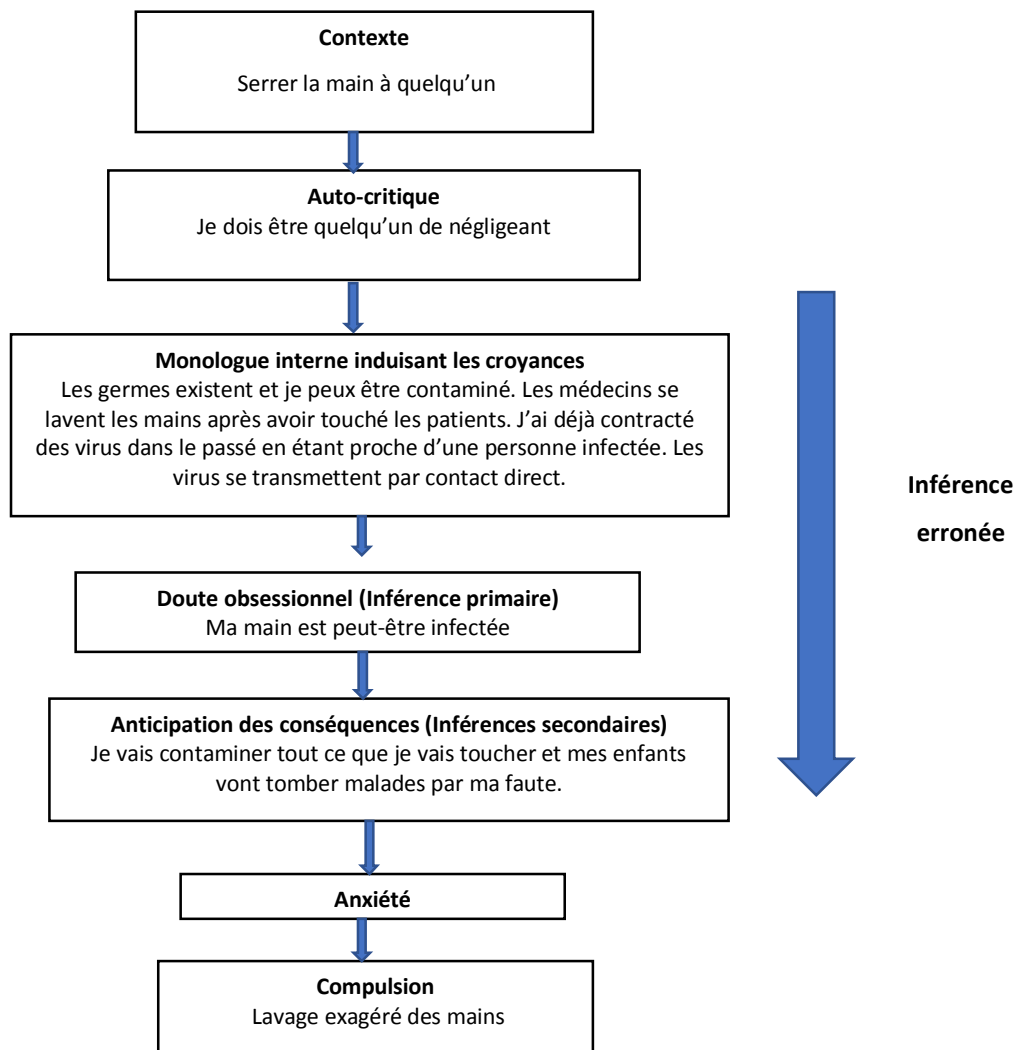


Figure 9 : L'Approche Basée sur les Inférences (IBA) du TOC. (81)

En 1995, Kieron O'Connor, professeur en psychiatrie à l'Université de Montréal et chercheur au Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, a proposé un nouveau modèle cognitif pour le trouble obsessionnel compulsif, fondée sur les erreurs d'inférence. Selon ce modèle, les croyances des patients souffrant de TOC sont issues d'une série d'inférences illogiques et de raisonnements faux. Ces processus d'inférence erronée consistent à déduire la plausibilité des événements sur la base d'associations non pertinentes, et résulte d'une confusion entre les doutes obsessionnels, imaginaires, et les doutes réels. (82)

Cette nouvelle approche basée sur les inférences (IBA) remet en question le modèle cognitif classique du TOC. (Annexe 6) En effet, la conception classique soutient que le patient souffrant de TOC interprète ses pensées intrusives d'une façon automatiquement négative, en exagérant le danger probable et en éprouvant une responsabilité et une culpabilité excessives à l'égard de ce qui peut se produire. L'anxiété est identifiée comme une réaction exagérée et catastrophique à un stimulus ou à un événement, et le rituel qui accompagne l'obsession est utilisé comme une façon de neutraliser ou d'éviter les conséquences aversives exagérées. L'approche basée sur les inférences (IBA), quant à elle, stipule que le doute, l'ambivalence ou les peut-être qui provoquent les compulsions font partie de la confusion éprouvée par les patients quand ils traitent les associations imaginaires comme si elles étaient des réalités objectives. (83)

a.2/ Les principales erreurs d'inférence selon l'Approche Basée sur les Inférences

Une analyse attentive des monologues internes décrits par les patients souffrant de TOC et qui soutiennent leurs croyances, a permis d'identifier quatre principales erreurs d'inférence dans la construction de ces croyances : l'inférence inversée, l'absence d'évidences fondées sur la réalité, l'utilisation d'informations provenant de modalités non pertinentes et l'utilisation d'associations non pertinentes. (83)

a.2.1/ L'inférence inversée

La première erreur d'inférence identifiée chez les patients consiste en l'inversion du processus normal d'inférence à propos de la réalité. Si la croyance du patient est une hypothèse fictive et ne présente pas une probabilité plausible, par conséquent, cette confusion est le résultat d'une inférence inversée dans la définition de la réalité. Pour produire une inférence normale, une personne débute par ses observations. Par exemple, si le plancher est souillé de boue, elle peut supposer que d'autres personnes ayant de la boue sur leurs chaussures ont possiblement marché sur ce plancher. Cependant, les patients ayant un TOC infèrent que plusieurs personnes ayant des chaussures souillées de boue ont dû marcher sur le plancher et, par conséquent, le plancher est donc souillé de boue.

a.2.2/ L'absence d'évidences fondées sur la réalité

Le patient est convaincu qu'il est justifié de croire à la probabilité d'un événement même s'il ne détient aucune preuve visible, parce qu'il pense pouvoir surpasser la réalité actuelle vers une réalité plus vraie. Souvent son raisonnement est appuyé par des verbalisations pseudo-scientifiques comme « si je disposais d'un microscope ou d'une lunette grossissante, je pourrais voir la saleté ». L'analyse du discours du patient montre que ses justifications et ses associations sont fausses, et qu'il n'a en aucun cas essayé de vérifier la réalité de ses croyances. Le patient affirme qu'il peut détecter des objets qui ne sont pas visibles, mais il est incapable de décrire ce qu'il pourrait observer s'il avait un microscope.

a.2.3/ L'utilisation d'informations provenant d'une modalité non pertinente

Un autre aspect de la confusion au niveau des inférences faites par le patient est de rechercher de l'information à partir de sources reliées à la tâche qu'il est en train de faire. Par exemple, certains patients déterminent si leurs vêtements sont bien rangés à partir des sons émis par les cintres pendant l'action. D'autres patients utilisent l'effort avec lequel ils ferment une porte pour estimer si celle-ci est correctement fermée. Compter ou accomplir une série d'actions deviennent des critères pour évaluer si une tâche est complétée.

a.2.4/ L'utilisation d'associations non pertinentes :

En examinant les monologues intérieurs décrits par les patients, on observe certaines associations logiques qui, lorsqu'elles sont rassemblées, semblent typiques du TOC, telles que l'incapacité de différencier les associations pertinentes des non pertinentes, prendre un cas isolé et le généraliser à l'ensemble d'une classe d'activités, confondre l'accidentel et le commun et enfin, l'incapacité de différencier des catégories différentes d'événements. Nous retrouvons souvent une généralisation d'un événement ou d'un souvenir à une série d'autres événements courants. Le patient observe un événement ou en entend parler et a tendance à généraliser l'information obtenue aux événements subséquents. Des événements passés indépendants peuvent être regroupés puisqu'ils ont un thème commun et des événements exceptionnels peuvent être fusionnés. Par exemple, un patient se rappelant avoir vu le même jour une fourmi dans la salle de bain du deuxième étage et une plante dans la salle de bain du premier, en a faussement déduit qu'une fourmi provenant de la plante pouvait tomber sur lui lorsqu'il utiliserait la salle de bain.

b) Les principes de la TBI

A partir de cette approche basée sur les inférences, Kieron O'Connor a proposé une nouvelle technique cognitive pour traiter le TOC : la Thérapie Basée sur les Inférences. Cette thérapie qui cible exclusivement la cognition, vise à corriger les processus d'inférence erronés à l'origine du TOC, à supprimer la confusion entre le réel et l'imaginaire qui nourrit les croyances des patients souffrant de TOC, et enfin à permettre à ces patients de distinguer le doute obsessionnel du doute normal. (82)

La Thérapie Basée sur les Inférences consiste en un ensemble de 24 séances individuelles de 45 minutes, chacune de ces séances respectant un protocole très strict. (84) La thérapie suit un processus se déroulant en dix étapes successives qui seront détaillées dans les paragraphes suivants. En dix modules, et grâce à un certain nombre d'exercices, le thérapeute amène le patient à distinguer le doute obsessionnel du doute normal, à reconnaître les arguments personnels qui justifient le doute et les compulsions, à construire ses croyances en s'appuyant sur la réalité et les sens, à comprendre que le doute est issu de son imagination couplée à un raisonnement obsessionnel faux. (81,83,85)

La première étape de la thérapie consiste à comprendre le doute obsessionnel et ce, en le distinguant du doute normal. Il est expliqué au patient qu'il est tout à fait normal de douter dans la vie de tous les jours lorsqu'il y a des preuves concrètes. Cependant, contrairement au doute obsessionnel, le doute dit normal disparaît facilement suite à la détection d'informations concrètes qui le contredisent. Quant au doute obsessionnel, il ne s'appuie pas sur des preuves tangibles et il a tendance à être insistant et à augmenter en intensité au fur et à mesure que la personne lui accorde du crédit. Ce dernier n'est pas justifié par la réalité, bien qu'il apparaisse comme étant très crédible, car pour la personne qui le ressent, il représente l'aboutissement d'un raisonnement logique portant sur des faits considérés probables.

La deuxième étape s'attarde sur la logique du doute. Puisque les raisons conduisant une personne à ressentir un doute obsessionnel ne proviennent pas de la réalité externe, il y a certainement quelque chose d'interne qui le justifie et le maintient. Avec le patient, on tentera d'identifier et d'examiner en détail les évidences et les arguments personnels appuyant le doute et les compulsions. Ces évidences et ses arguments peuvent provenir de différentes sources : des expériences personnelles, des connaissances générales, des ouï-dire, des associations passées ou encore un raisonnement provenant de situations non pertinentes.

La troisième étape consiste à faire comprendre au patient que les arguments soulevés par celui-ci ne sont pas pertinents dans les situations obsessionnelles vécues. Dans ce module, on ne s'intéresse pas au contenu des doutes, mais à quand et comment les informations qui mènent au doute sont utilisées. On amène le client à chercher si présentement des preuves justifient le doute ou bien si les craintes ressenties proviennent plutôt de l'imaginaire.

La quatrième étape s'intéresse aux monologues internes qui soutiennent les croyances du patient, c'est-à-dire à l'histoire du TOC qui amène la personne à croire que ce qui se déroule dans son esprit s'ancre dans la réalité. En effet, le TOC est très persuasif par les émotions, les pensées et les états qu'il suscite. Le thérapeute et le patient vont donc écrire cette histoire en incluant tous les arguments encourageant son développement et son maintien. Ensuite, le thérapeute et le patient vont composer ensemble une histoire du TOC alternative, c'est-à-dire un autre point de vue de la situation, mais ancré dans la réalité et avec les sens. Cette histoire alternative devra être lue tous les jours par le patient.

La cinquième étape vise à amener le patient à comprendre que le doute obsessionnel fait partie du monde de l'imaginaire. Pour cela, on lui explique que l'imaginaire est distinct de la réalité et que, dans une situation de doute obsessionnel, l'individu quitte la réalité pour se retrouver dans l'imaginaire. Ainsi, plus la personne s'approche de son imaginaire, plus le doute obsessionnel devient convaincant. Ce cinquième module s'intéresse donc à trouver des moyens pour repérer la pensée à partir de laquelle le patient passe de la réalité à l'imaginaire. Ensuite, il consiste à trouver et à mettre en pratique des stratégies et des outils qui permettent de ralentir le processus du TOC, c'est-à-dire de demeurer du côté de la réalité.

Les deux étapes suivantes ont pour but d'apprendre au patient à identifier les erreurs de raisonnement et les inférences erronées qui le mènent à douter. Pour ce faire, le thérapeute présente les erreurs de raisonnement les plus souvent rencontrées dans les différents types de TOC. Après cela, le patient doit repérer ces erreurs à travers les histoires obsessionnelles inventées par le thérapeute. Ensuite, il doit identifier les erreurs qu'il fait et qui contribuent au maintien de ses doutes. Enfin, le thérapeute et le patient décortiquent le raisonnement afin de comprendre que si celui-ci est fautif, le doute l'est aussi.

La huitième étape concerne la nature sélective du doute. Plus précisément, comme les doutes se limitent habituellement à quelques situations, on constate avec le patient que dans la majorité des situations de sa vie, il ne rencontre pas de doutes obsessionnels. Ainsi, on conclut qu'en général, son raisonnement est basé sur des éléments de la réalité. À partir de cette conclusion, on observe les situations dans lesquelles le client doute et on les compare à des situations très similaires dans lesquelles il ne doute pas. On s'intéresse aussi au fait que, bien que ces situations soient très similaires, le patient y réagit différemment. Le but de ce module est d'aider le patient à prendre une distance par rapport à la situation qui suscite chez lui un doute pour l'aider à voir que ses craintes ne sont pas pertinentes dans le présent.

Le doute obsessionnel étant sélectif, la neuvième étape vise à examiner les zones particulièrement vulnérables du patient, ce qui permet de déterminer un thème commun à ses doutes obsessionnels.

Enfin, la dernière étape consiste en un bilan des notions apprises durant les modules précédents de la thérapie.

c) L'efficacité thérapeutique de la TBI dans le TOC

Durant ces dernières années, plusieurs études contrôlées ont mis en évidence l'efficacité de la TBI dans le TOC, particulièrement en la comparant avec les TCC classiques. En 2005, une étude a été réalisée par Kieron O'Connor et son équipe, au cours de laquelle 55 patients ont été randomisés pour recevoir soit la thérapie cognitive classique, soit l'EPR, soit la TBI. Après 20 semaines de traitement, une réduction significative des symptômes obsessionnels compulsifs sur l'échelle de Yale Brown a été objectivée dans les trois groupes. Néanmoins, la TBI s'est montrée plus bénéfique que la thérapie cognitive classique pour les patients ayant un degré d'insight faible, et une forte conviction en leurs croyances obsessionnelles. (86)

En 2015, une équipe de chercheurs néerlandais, dont Henny A. Visser, Harold Van Megen, Patricia Van Oppen, Adriaan W. Hoogendorn, Maarten Kaarsemaker et Anton J. van Balkom, a mené une nouvelle étude comparant l'efficacité de la TBI à celle de la thérapie cognitive classique chez 90 patients souffrant de TOC et dont le niveau d'insight est faible. Ces patients ont été répartis au hasard dans deux groupes. Le premier groupe a reçu 24 séances de TBI et le deuxième a reçu 24 séances de thérapie cognitive classique. Dans les deux groupes, une réduction significative des manifestations cliniques, selon l'échelle de Yale Brown a été objectivée à la fin de la thérapie. Cependant, dans un sous-groupe de 24 patients dont le niveau d'insight est le plus faible comparé aux autres patients inclus dans l'étude, les patients traités par TBI ont montré une amélioration clinique significativement supérieure à celle des patients traités par thérapie cognitive classique. Cette étude suggère donc que les deux techniques sont efficaces chez les patients à faible niveau d'insight, mais que la TBI s'avère plus efficace que la thérapie cognitive classique chez les patients dont l'insight est le plus faible. (84)

Trois autres études ont évalué l'efficacité de la TBI dans le TOC sans la comparer à une thérapie de contrôle. La première a été réalisée par Frederick Aardema et al. en 2010, la deuxième par Kieron O'Connor et Frederick Aardema en 2012, et la troisième par Kieron O'Connor et Del Borello en 2014. Ces études ont inclus respectivement 38, 35 et 59 patients, et ont montré toutes les trois que la TBI permet une réduction significative des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle d'évaluation de Yale Brown. (81)

En 2016, une étude a été réalisée par Frederick Aardema, Kieron O'Connor, Marie-Eve Delorme, et Jean-Sebastien Audet, au cours de laquelle un groupe de 125 patients souffrant de TOC a été réparti en 5 sous-groupes selon les symptômes majeurs. Ces 125 patients ont reçu un traitement par TBI durant 24 séances. Un groupe supplémentaire de 22 personnes ne recevant aucun traitement, a été utilisé comme groupe de contrôle. Cette étude a montré qu'après les 24 séances, 102 des 125 patients traités par TBI ont montré une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown, alors qu'aucune amélioration clinique n'a été objectivée dans le groupe de contrôle. Par ailleurs, cette étude suggère également que la TBI peut s'avérer particulièrement utile pour les patients souffrant de TOC qui ont déjà montré une réponse incomplète à d'autres thérapies, notamment les TCC classiques. (87)

3/ La Thérapie Cognitive Basée sur la Pleine Conscience

La Thérapie Cognitive Basée sur la Pleine Conscience, ou Mindfulness Based Cognitive Therapy (MBCT), est une thérapie cognitive de groupe qui consiste en un programme de huit séances de deux heures chacune, à raison d'une séance par semaine. La MBCT est une technique combinant des éléments de la thérapie cognitive classique et des exercices de pleine conscience. Initialement utilisée pour prévenir les récurrences de dépression, la MBCT a prouvé son efficacité dans le traitement de différents troubles mentaux. (88) Dès le début des années 2000, de nombreux chercheurs se sont penchés sur la possibilité, la faisabilité et l'intérêt d'intégrer les interventions cognitives basées sur la pleine conscience aux TCC classiques dans le traitement du TOC. Plusieurs études ont suggéré que la MBCT pouvait non seulement constituer une thérapie complémentaire aux traitements psychothérapeutiques déjà existants dans le TOC, mais qu'elle pouvait aussi accroître leur efficacité et prévenir les rechutes. (89)

En 2012, une étude pilote réalisée par Külz et al. a évalué l'acceptabilité, faisabilité et l'efficacité de la MBCT chez 12 patients souffrant de TOC et ayant partiellement répondu aux TCC classiques. Des méthodes à la fois qualitatives et quantitatives ont été utilisées dans cette étude afin d'évaluer l'expérience subjective des patients d'une part, et de mesurer objectivement l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown d'autre part. Les patients ont été évalués immédiatement après les 8 séances de

MBCT, puis 6 mois plus tard. Cette étude a montré que la MBCT permet une diminution significative et durable des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown, mais aussi que cette technique est faisable, acceptable et jugée bénéfique par les patients ayant un TOC résistant aux TCC classiques. En effet, deux tiers des patients ont décrit une amélioration subjective de leurs symptômes. (90,91)

La première étude randomisée et contrôlée évaluant l'efficacité de la MBCT dans le TOC en la comparant à une autre thérapie de contrôle a été réalisée par Külz et al. en 2014. Cette étude prospective a inclus 128 patients non répondeurs ou partiellement répondeurs aux TCC classiques. Ces patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes. Le premier groupe a reçu la MBCT. Le deuxième groupe a reçu un programme de psychoéducation utilisé comme traitement de contrôle. Chacun des deux groupes a reçu 8 séances de thérapie, de 120 minutes chacune et à raison d'une séance par semaine. L'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown a été évaluée dans les deux groupes tout au long de la thérapie, immédiatement après celle-ci, puis 6 mois et 12 mois plus tard. L'objectif de cette étude a été de mettre en évidence l'efficacité supérieure de la MBCT par rapport à la thérapie de contrôle dans le traitement des TOC résistants, et ainsi de montrer que la MBCT pouvait aider les patients souffrant de TOC résistants aux TCC classiques à améliorer leurs symptômes. (88)

En 2017, une autre étude contrôlée évaluant l'efficacité de la MBCT a été réalisée par McCabe et al. Cette étude s'est penchée sur l'effet bénéfique de la MBCT en tant que thérapie complémentaire chez les patients présentant des symptômes obsessionnels compulsifs résiduels après les TCC classiques. C'est la première étude qui s'est intéressée à la possibilité d'augmenter l'efficacité thérapeutique des TCC dans le TOC en y associant la MBCT. Pour cela, des patients présentant des symptômes résiduels après une TCC classique ont été répartis en deux groupes. Le premier a reçu 8 séances de MBCT. Le deuxième est un groupe liste d'attente utilisé comme groupe de contrôle. Cette étude a montré que contrairement au groupe liste d'attente, le groupe ayant reçu la MBCT a subi une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown. De plus, les patients ayant reçu la MBCT ont rapporté un haut niveau de satisfaction. La MBCT peut donc être proposée comme une thérapie complémentaire aux TCC classiques, faisable et acceptable par les patients présentant des symptômes résiduels, et apportant un bénéfice additionnel dans le traitement du TOC. (92)

4/ La Désensibilisation et le Retraitement par les Mouvements Oculaires (EMDR):

a) La découverte de l'EMDR

Le Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), autrement dit la Désensibilisation et le Retraitement par les Mouvement Oculaires, est une technique de psychothérapie conçue en 1987 aux Etats-Unis par l'américaine Francine Shapiro pour traiter l'Etat de Stress Post Traumatique (ESPT). (93) Cette technique a été découverte quasi fortuitement, puisque c'est à partir d'une remarque personnelle que la psychothérapeute l'a élaborée : *« L'EMDR est basée sur une observation fortuite que j'ai faite en 1987. Un jour, comme je me promenais dans le parc, je remarquai que des pensées que j'avais et qui me perturbaient, soudain disparaissaient. Je réalisai aussi que quand ces pensées me revenaient à l'esprit, elles n'étaient pas aussi bouleversantes et valables qu'avant. Mes expériences antérieures m'avaient appris que les pensées perturbantes forment généralement une certaine boucle entre elles ; c'est-à-dire qu'elles tendent à jouer ensemble encore et encore jusqu'à ce que consciemment, vous fassiez quelque chose pour les arrêter ou les changer. Ce qui attira mon attention ce jour fut que ces pensées qui me tourmentaient, disparaissaient et changeaient sans effort conscient. Fascinée, je commençai à faire attention à ce qui se passait. Je remarquai que, quand ces pensées me venaient à l'esprit, mes yeux spontanément commençaient à bouger dans un mouvement de va-et-vient très rapide et vers le haut en diagonale. A nouveau les pensées disparaissaient, et quand je les faisais revenir à mon esprit, leur charge négative était grandement réduite. C'est alors que je commençai à faire bouger mes yeux délibérément, tout en me concentrant sur une variété de pensées et de souvenirs perturbateurs, et je découvris que ces pensées disparaissaient aussi et perdaient leur charge. Mon excitation grandit comme je commençais à voir les bénéfiques potentiels de cet effet. »*

(94) Cette observation a été le point de départ d'un grand nombre d'études, conduites selon une méthodologie rigoureuse, et permettant de vérifier la validité de l'EMDR et son efficacité dans le traitement de l'ESPT. (93) En effet, une vingtaine d'essais cliniques randomisés soutiennent l'efficacité de cette technique dans l'ESPT. Diverses méta-analyses ont montré que l'EMDR possède un effet équivalent à celui des approches cognitives et comportementales telles que la thérapie d'exposition et la thérapie de restructuration cognitive dans le traitement de l'ESPT. (95–97)

b) Les principes de l'EMDR

La Désensibilisation et le Retraitement par les Mouvements Oculaires (EMDR) est une thérapie dans laquelle une approche structurée est utilisée pour aborder les aspects passés, présents et futurs de souvenirs perturbants. L'EMDR repose fondamentalement sur le modèle théorique du Traitement Adaptatif de l'Information (TAI) élaboré par Shapiro. Le TAI est un modèle de traitement de l'information qui conceptualise les troubles psychiatriques comme une manifestation de souvenirs traumatiques ou perturbants non résolus. (98)

La thérapie EMDR suit une procédure standard en huit phases. Le nombre de séances consacrées à chaque phase et le nombre de phases abordées en une même séance varient d'un patient à l'autre. Les huit phases correspondent à la chronologie du déroulement de la psychothérapie mais un chevauchement entre diverses phases est inévitable, car chaque phase vise des objectifs qui seront poursuivis et mis à jour tout au long du traitement. (98,99)

Les deux premières phases de l'EMDR reflètent les principes fondamentaux communs à toute psychothérapie et consistent à construire une alliance thérapeutique entre le thérapeute et le patient, à identifier des buts psychothérapeutiques communs et à définir les moyens pour y parvenir. Ensuite, les phases 3 à 7 abordent la désensibilisation et le retraitement des souvenirs, des déclencheurs et des éventuels obstacles à la réalisation d'une action future, jusqu'à une résolution adaptative, avec une augmentation de la connexion avec les réseaux mnésiques positifs. Elles utilisent pour cela les stimulations d'attention double, ou stimulations bilatérales alternées. Le patient se concentre sur des aspects du souvenir ciblé tout en exécutant des mouvements oculaires pendant environ 24 secondes, ce qui évoque des associations avec d'autres éléments (souvenirs, affects, cognitions, perceptions). Cette procédure est répétée plusieurs fois au cours de la séance et typiquement, ces associations deviennent plus adaptatives avec le temps. Lorsque le souvenir a été désensibilisé, la procédure se poursuit en se centrant sur le retraitement de cognitions négatives liées afin de renforcer une cognition positive choisie. Le souvenir est considéré comme retraité lorsqu'il n'éveille plus de détresse affective ou somatique et quand le patient indique que la cognition positive a une validité importante, tel qu'évaluée sur l'échelle VOC (Validity of Cognition). Au cours des séances d'EMDR, les souvenirs sont ciblés de manière séquentielle et en

respectant un protocole standard à trois volets. Le premier volet concerne les expériences et les souvenirs passés pénibles qui ont fait le lit de la pathologie. Le deuxième volet aborde les situations actuelles ou déclencheurs qui activent la perturbation dans le présent. Enfin, le troisième volet s'intéresse aux aspects futurs du trouble et aux modèles ou schémas nécessaires à une action appropriée à l'avenir. La dernière phase de la thérapie est une phase de réévaluation et consiste à vérifier les effets thérapeutiques. Elle permet de mettre à jour le ou les plan(s) de ciblage définis au cours de la première phase et d'adapter ou d'ajouter des éléments tant au plan de traitement qu'aux outils d'autorégulation émotionnelle. (98–100)

Les objectifs de chacune des huit phases seront décrits dans le tableau suivant (100) :

Phase	Description
<p>1. Recueil de l'histoire du patient</p>	<p>Etablir une alliance thérapeutique.</p> <p>Obtenir des informations sur le passé et sur le contexte actuel du patient.</p> <p>Déterminer l'indication de la psychothérapie EMDR.</p> <p>Formuler un plan de traitement comprenant un ou plusieurs plan(s) de ciblage (comprenant les événements passés, les déclencheurs présents et les attentes futures en lien avec la problématique actuelle), chaque plan de ciblage reflétant un axe, une thématique problématique récurrente dans la vie du patient.</p>
<p>2. Préparation</p>	<p>Apporter des informations sur la psycho-traumatologie, la psychothérapie EMDR et le modèle TAI.</p> <p>Enseigner des techniques d'autocontrôle ou d'autorégulation émotionnelle.</p>
<p>3. Evaluation</p>	<p>Accéder aux aspects principaux de la cible : image ou représentation sensorielle, croyance négative, croyance positive, émotion et sensation corporelle.</p> <p>Obtenir les valeurs initiales sur les échelles de validité de la croyance et d'unités de perturbation subjective.</p>
<p>4. Désensibilisation</p>	<p>Retraiter les expériences ciblées jusqu'à une résolution adaptative reflétée par une absence de perturbation éprouvée par le patient.</p> <p>Apporter des séries de stimulations d'attention double (mouvements oculaires, tapotements ou sons) et évaluer le changement à travers des descriptions du patient.</p> <p>Revenir périodiquement à la cible pour accéder au matériel résiduel.</p> <p>Utiliser des interventions supplémentaires qu'en cas de blocage manifeste du retraitement.</p>

<p>5. Installation</p>	<p>Poursuivre le retraitement en intégrant explicitement la croyance positive souhaitée.</p> <p>Apporter des séries de stimulations d'attention double (mouvements oculaires, tapotements ou sons) et évaluer le changement à travers les descriptions du patient.</p> <p>Renforcer la validité de la croyance positive souhaitée en lien avec l'expérience ciblée.</p>
<p>6. Scanner corporel</p>	<p>Retraiter toute perturbation résiduelle éventuelle en lien avec la cible et la croyance positive, telle que manifestée à travers les sensations corporelles.</p> <p>Apporter des séries de stimulations d'attention double (mouvements oculaires, tapotements ou sons) et évaluer le changement à travers les descriptions du patient.</p>
<p>7. Clôture</p>	<p>Assurer la stabilité du patient à la fin de chaque séance.</p> <p>Informé le patient de ce qui peut se passer entre les séances et l'inviter à tenir un journal de bord.</p> <p>Utiliser les techniques enseignées en phase 2 au besoin.</p>
<p>8. Réévaluation</p>	<p>Vérifier le maintien de la stabilité et les effets thérapeutiques.</p> <p>Vérifier l'absence de perturbation associée aux cibles traitées précédemment.</p> <p>Ajuster le plan de traitement si nécessaire.</p>

Tableau 14 : Description des huit phases de l'EMDR (100)

c) L'efficacité thérapeutique de l'EMDR dans le TOC

Au cours de ces deux dernières décennies, plusieurs chercheurs se sont intéressés à la possibilité de traiter le TOC par l'EMDR. De nombreuses études ont été réalisées évaluant l'efficacité thérapeutique de l'EMDR chez des patients souffrant de TOC.

Dans une étude publiée par Bae et al. en 2006, deux patients souffrant de TOC et n'ayant pas répondu aux traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques classiques ont reçu durant 6 mois un protocole d'EMDR. Cette étude n'a pu démontrer aucun intérêt à l'utilisation de l'EMDR dans le traitement du TOC résistant, puisqu'à la fin des 6 mois de traitement, aucune amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs n'a été objectivée. (101)

En 2010, une étude de Böhm et Voderholzer s'est penchée sur l'intérêt éventuel de l'utilisation de l'EMDR comme adjuvant à la thérapie comportementale par EPR dans le TOC. Trois patients souffrant de TOC ont participé à cette étude qui a duré 8 à 12 semaines. Le premier patient a reçu dans un premier temps un protocole d'EMDR suivi d'une thérapie par EPR. Le deuxième a reçu la thérapie par EPR suivie d'un protocole d'EMDR. Le troisième a reçu de manière alternée des séances d'EPR et d'EMDR durant la période de l'étude. Les score Y-BOCS ont été mesurés chez les 3 patients avant et après chaque traitement. Une diminution moyenne de 60% des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été rapportée par les 3 patients. Mais encore, les patients ont estimé que l'EMDR était une méthode utile qui augmentait leur motivation et facilitait leur gestion des émotions durant les séances d'EPR. Ces résultats suggèrent que l'EMDR peut être utilisée comme une méthode complémentaire de potentialisation de la thérapie comportementale par EPR qui aide les patients à maîtriser leurs émotions. (102)

En 2011, une étude contrôlée et randomisée de Nazari et al. a évalué l'efficacité thérapeutique de l'EMDR comparée à celle du traitement pharmacologique par citalopram dans le TOC. Au cours de cette étude, 90 patients souffrant de TOC ont été randomisés pour recevoir soit un protocole d'EMDR, soit un traitement par citalopram, durant 12 semaines. Les score Y-BOCS des patients ont été mesurés avant et après la période de traitement. A la fin des 12 semaines, une diminution significativement plus importante du score Y-BOCS a été

observée dans le groupe EMDR comparée au groupe citalopram. En effet, le score moyen Y-BOCS est passé de 25,26 à 19,06 dans le groupe citalopram alors qu'il est passé de 24,83 à 13,6 dans le groupe EMDR. Ces résultats suggèrent que les deux traitements sont efficaces contre le TOC, mais que l'efficacité thérapeutique à court terme de l'EMDR semble être plus élevée que celle du citalopram sur les symptômes obsessionnels compulsifs. (103)

En 2013, une autre étude publiée par John Marr a évalué l'efficacité thérapeutique de l'EMDR chez 4 patients souffrant de TOC et n'ayant pas tiré profit d'un traitement antérieur par TCC classique. Au cours de cette étude, chacun des patients a reçu 14 à 16 séances d'une heure d'une adaptation du protocole EMDR pour la phobie de Shapiro. Deux d'entre eux ont reçu une adaptation du protocole EMDR pour la phobie avec retardement de la phase d'installation cognitive. Les deux autres ont reçu une adaptation du protocole EMDR pour la phobie avec lecture de vidéo. Les scores Y-BOCS des 4 patients ont été mesurés avant, pendant et après les séances de thérapie. Des évaluations de suivi ont été réalisées après 4 à 6 mois. Une amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs a été rapportée après 2 ou 3 séances. La diminution moyenne du score initial de la Y-BOCS a été de 70,4% lors du post-traitement et de 76,1% lors du suivi pour le protocole EMDR adapté pour les phobies et de 81,4% lors du post-traitement et du suivi pour le protocole EMDR adapté pour les phobies avec lecture vidéo. Ces résultats suggèrent l'efficacité thérapeutique évidente de l'EMDR dans le TOC ainsi que le maintien de cet effet thérapeutique à long terme. (104)

Une étude contrôlée récente, publiée par Marsden et al. en 2017, a évalué l'efficacité thérapeutique de l'EMDR comparée à celle de la thérapie comportementale par EPR dans le TOC. Au cours de cette étude, 55 patients ont été randomisés pour recevoir soit l'EMDR (n=29) soit l'EPR (n=26). Les scores Y-BOCS des patients ont été mesurés avant, après le traitement et six mois plus tard. L'étude a montré que 30,2% de l'ensemble des patients ont présenté une amélioration clinique des symptômes obsessionnels compulsifs, sans différence significative entre les deux groupes. En effet, aucune différence significative n'a été objectivée entre les deux groupes quant à la diminution des scores Y-BOCS après le traitement et six mois plus tard. Ces résultats suggèrent que l'EMDR et la thérapie comportementale par EPR auraient une efficacité thérapeutique semblable dans le TOC. (105)

5/ La Thérapie Cognitivo-comportementale par Entretiens Téléphoniques Informatisés et Internet

a) La Thérapie Cognitivo-comportementale par Entretiens Téléphoniques Informatisés : Le BT STEPS

Quelques travaux sur la TCC comportent l'évaluation des patients à l'aide d'entretiens téléphoniques avec voix de synthèse pour les questionnaires d'évaluation et les conseils de traitement. Plus de 80% des patients répondent correctement à cette évaluation. Ils acceptent les questions posées par les voix de synthèse et répondent en appuyant sur les touches du téléphone. Ce système intitulé BT STEPS, est une propriété de la firme pharmaceutique Pfizer. Le BT STEPS constitue une aide informatisée à la TCC, très utile dans les régions ne disposant pas de centres spécialisés. Ce programme informatique a été conçu pour aider les personnes souffrant de TOC à effectuer une auto-évaluation de leur trouble et pour leur permettre de bénéficier d'une thérapie comportementale avec auto-assistance. Le programme comporte neuf étapes cliniques, 12 appels téléphoniques avec réponse vocale interactive (RVI) commandés par ordinateur, dont certains sont utilisés de façon répétée, et plus de 1 000 fichiers vocaux numérisés qui dépendent des progrès réalisés par les patients pendant les appels. Le BT STEPS rend la thérapie comportementale potentiellement accessible à toute personne disposant d'un téléphone à clavier. Il est destiné à être utilisé sous la supervision d'un clinicien et peut être utilisé en association avec un traitement pharmacologique. En 1997, Baer et Greist ont montré que cette forme informatisée de TCC donnerait de bons résultats, grâce à deux études réalisées sur trois sites différents, avec un total de 65 patients. Dans les deux essais, les patients ayant reçu une thérapie comportementale par BT STEPS ont présenté une réduction significative de la sévérité de leur TOC, selon l'échelle de Yale-Brown. Environ deux tiers des patients qui ont participé à deux ou plusieurs séances d'EPR, ont été fortement ou très fortement améliorés. Les patients ont aimé utiliser le programme, et 71% d'entre eux ont estimé s'être améliorés grâce à ce dernier. (106,107).

b) La Thérapie Cognitivo-comportementale par Internet

Contrairement aux TCC par Entretiens Téléphoniques Informatisés, les traitements par Internet dans le TOC ne font pas toujours l'objet d'une bonne compliance. Par exemple, un traitement intitulé Competitive Memory Training (COMET), traitement qui exige un travail à domicile, a été testé sur Internet auprès de 65 patients en 2015. Le COMET est une thérapie cognitive visant à modifier les réseaux cognitifs et émotionnels inadaptés sous-jacents au trouble obsessionnel-compulsif. En 2015, une étude réalisée par Schneider et al. a testé la faisabilité préliminaire, l'acceptabilité et l'efficacité du COMET par Internet dans le TOC. Au cours de cette étude, 65 patients souffrant de TOC ont été recrutés par le biais de forum d'entraide en ligne sur le TOC, et ont complété une fiche d'évaluation de base en ligne comportant une mesure des symptômes obsessionnels compulsifs, de l'estime de soi et de la dépression. Les 65 participants ont été répartis au hasard dans deux groupes. Le premier groupe est celui du COMET. Le deuxième groupe est un groupe témoin de liste d'attente. Tous les participants ont été contactés 4 semaines plus tard pour effectuer une post-évaluation en ligne. Bien que 78,1% des patients du groupe COMET l'aient jugée appropriée, le COMET par internet n'a pas été plus efficace que la liste d'attente sur les symptômes obsessionnels compulsifs. De plus, seulement 56,5% des patients ont effectué des exercices de COMET régulièrement et 26,4% ont lu le manuel au moins une fois. La faisabilité et l'efficacité du COMET en tant que thérapie d'auto-assistance sur Internet dans le TOC n'ont donc pas été soutenues dans cette étude. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre si des modifications du COMET peuvent produire de meilleurs résultats. (106,108)

B) Les nouvelles molécules dans le traitement du TOC

Au cours de ces deux dernières décennies, de nombreux chercheurs se sont intéressés à l'existence éventuelle d'autres cibles biologiques dans le TOC, et par conséquent, à la possibilité de traiter le TOC par d'autres molécules que les antidépresseurs sérotoninergiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques et les thymorégulateurs. Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'autres molécules, en monothérapie ou en association avec un antidépresseur sérotoninergique, dans la prise en charge du TOC. Bien que les résultats de ces essais semblent prometteurs, du moins pour la plupart d'entre eux, ils demeurent, au jour d'aujourd'hui, insuffisants pour autoriser la prescription de ces nouvelles molécules dans le traitement du TOC. En effet, ces molécules sont toujours en cours d'étude et leur utilisation dans la pratique clinique quotidienne n'est actuellement pas recommandée par les autorités sanitaires internationales.

1/ Les agents sérotoninergiques

a) L'ondansétron

L'ondansétron (Zophren®) est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃, classiquement utilisé comme antiémétique pour prévenir ou soulager les nausées et vomissements aigus induits par les chimiothérapies anticancéreuses. Une étude ouverte publiée en 2003 par Hewlett et al. a inclus 8 patients souffrant de TOC avec un score initial de la Y-BOCS supérieur ou égal à 16. Ces patients ont été traités par 3 mg/j d'ondansétron en monothérapie durant 8 semaines. A la fin des huit semaines de traitement, une diminution moyenne du score initial de la Y-BOCS de 28% a été rapportée chez les 8 patients. De plus, 3 patients sur 8, soit 37% des patients, ont satisfait au critère de réponse au traitement, avec une diminution d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS. Le traitement par ondansétron a été bien toléré par les patients. Les principaux effets secondaires rapportés ont consisté en la survenue d'une constipation (n=5), d'une sécheresse buccale (n=3) et de céphalées (n=2). Une aggravation de l'humeur a été observée chez un des huit patients inclus. Les résultats de cette étude suggèrent que l'ondansétron en monothérapie à faible dose peut s'avérer efficace dans le traitement du TOC chez certains patients. (109)

b) La trazodone

La trazodone est un antidépresseur dont le mécanisme d'action repose davantage sur l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2a} que sur ses capacités inhibitrices des récepteurs de la sérotonine. Malgré les résultats prometteurs d'essais ouverts (110,111), une étude contrôlée et randomisée en double aveugle, réalisée par Pigott et al. , a remis en cause ces résultats. Cette étude a inclus 21 patients souffrant de TOC avec un score initial de la Y-BOCS similaire. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit la trazodone en monothérapie à raison de 230mg/j (n=13) soit le placebo (n=8). L'étude a montré qu'à la fin des 10 semaines de traitement, l'évolution des symptômes obsessionnels compulsifs selon l'échelle de Yale Brown sous trazodone en monothérapie n'a pas été significativement différente à celle observée sous placebo. (112)

2/ Les agents glutamatergiques

De nombreuses études ont montré l'implication d'un déséquilibre du glutamate dans le TOC. Ces résultats ont suscité un intérêt particulier pour l'utilisation d'agents modulateurs du glutamate afin d'accroître l'effet des antidépresseurs sérotoninergiques sur les TOC résistants. Plusieurs de ces agents ont été étudiés, notamment la mémantine (Ebixa®), qui est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA, le riluzole (Rilutek®), habituellement utilisé pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et qui interfère avec le glutamate, le topiramate (Topamax®), antiépileptique bloquant l'activité excitatrice du glutamate, ou encore le mavoglurant, antagoniste non compétitif du récepteur métabotrope du glutamate. (100–103)

a) La mémantine

La mémantine (Ebixa®) est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, habituellement utilisé pour le traitement symptomatique des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. Une étude contrôlée et randomisée en double aveugle, publiée en 2013 par Ghaleiha et al., a évalué l'efficacité de la mémantine en association avec la fluvoxamine dans le traitement du TOC. Au cours de cette étude, 42 patients souffrant de TOC avec un

score initial de la Y-BOCS supérieur ou égal à 21, ont été randomisés pour recevoir durant 8 semaines, soit la mémantine (10mg/j la première semaine et 20mg/j les semaines suivantes) en association avec la fluvoxamine, soit le placebo en association avec la fluvoxamine. Seulement 39 patients sur 42 ont achevé l'étude. L'évolution des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été évaluée toutes les deux semaines. A la huitième semaine de traitement, tous les patients du groupe mémantine-fluvoxamine contre 32% seulement du groupe placebo-fluvoxamine ont satisfait au critère de réponse partielle ou complète au traitement. A la fin de l'étude, 89% des patients du groupe mémantine-fluvoxamine contre 32% seulement du groupe placebo-fluvoxamine ont atteint la rémission. Les résultats de cette étude suggèrent donc que la mémantine augmenterait l'efficacité thérapeutique à court terme de la fluvoxamine dans les TOC modérés à sévères. (113)

Une autre étude contrôlée et randomisée en double aveugle, publiée la même année par Haghighi et al., a confirmé les résultats de la précédente. Au cours de cette étude, 40 patients souffrant de TOC ont été randomisés pour recevoir soit la mémantine soit le placebo, en association avec un ISRS ou la clomipramine, durant 12 semaines. Seulement 29 patients sur 40 ont achevé l'étude. L'évolution des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été évaluée à quatre reprises. L'étude a montré qu'au cours des 12 semaines de traitement, l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été significativement plus importante dans le groupe mémantine par rapport au groupe de contrôle. Ces résultats suggèrent encore une fois que l'utilisation de la mémantine en tant qu'adjuvant aux antidépresseurs sérotoninergiques aurait un impact favorable sur les manifestations cliniques du TOC. (114)

b) Le riluzole

Le riluzole (Rilutek®) est un agent antiglutamatergique, classiquement indiqué dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Une étude ouverte publiée en 2005 par Coric et al., a rapporté l'efficacité de cette molécule en association avec un antidépresseur sérotoninergique chez des patients souffrant de TOC résistant. Au cours de cette étude, 13 patients souffrant de TOC résistant ont reçu, en association avec leur traitement antidépresseur initial, le riluzole à raison de deux prises quotidiennes de 50mg. L'évolution

des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été évaluée de façon hebdomadaire. L'étude a montré que 7 patients sur 13, soit 54% des patients, ont satisfait au critère de réponse au traitement, avec une diminution d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS. Le riluzole a été bien toléré par les patients. Seule une élévation asymptotique des enzymes hépatiques a été rapportée par quatre d'entre eux. Ces résultats suggèrent que le riluzole possède des propriétés anti- obsessionnelles, et que son association avec les antidépresseurs sérotoninergiques pourrait apporter un bénéfice additionnel dans le traitement du TOC résistant. (115)

Ces données ont été confirmées par une étude contrôlée récente, publiée en 2016 par Emamzadehfard et al. Au cours de cette étude, 50 patients souffrant de TOC ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit le riluzole (100mg/j) (n=25) soit le placebo (n=25), en association avec la fluvoxamine (100mg/j les 4 premières semaines et 200mg/j les semaines suivantes), durant 8 semaines. L'évolution des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été évaluée à la 4^{ème}, à la 8^{ème} et à la 10^{ème} semaine. L'étude a montré qu'au cours des semaines de traitement, l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été significativement plus importante dans le groupe riluzole par rapport au groupe de contrôle. Ces résultats suggèrent encore une fois que la riluzole peut être utilisé en tant qu'adjuvant à la fluvoxamine dans le traitement du TOC. (116)

c) Le topiramate

Le topiramate (Topamax[®]) est un anticonvulsivant qui a la particularité d'être un antagoniste des récepteurs glutamatergiques. Dans une étude ouverte publiée en 2005 par Van Ameringen et al., le topiramate a été utilisé en stratégie d'association médicamenteuse chez 16 patients souffrant de TOC et n'ayant pas ou ayant partiellement répondu au traitement par antidépresseurs sérotoninergiques en monothérapie ou en association avec un autre antidépresseur, un antipsychotique ou une benzodiazépine. Cette étude a montré que l'adjonction d'une dose moyenne de 253,1 mg de topiramate pendant au moins 14 semaines a conduit à une forte ou très forte amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs selon la CGI-I, chez 11 patients sur 16 (68,8%). Le topiramate a été bien toléré par les patients. Les principaux effets secondaires rapportés ont consisté en une perte de poids, une sédation, une

paresthésie et des troubles de la mémoire. Aucun patient n'a cependant arrêté la prise du topiramate durant les 14 semaines de suivi. Ces résultats suggèrent que l'addition du topiramate aux antidépresseurs sérotoninergiques peut s'avérer utile dans le traitement des TOC résistants. (117)

d) Le mavoglurant

Le mavoglurant est un antagoniste non compétitif du récepteur métabotrope du glutamate, habituellement utilisé dans le traitement du syndrome de l'X fragile. Dans une étude contrôlée multicentrique, publiée en 2017 par Rutrick et al., le mavoglurant a été utilisé en stratégie d'association médicamenteuse chez 50 patients souffrant de TOC résistant aux antidépresseurs sérotoninergiques. Au cours de cette étude, 50 patients souffrant de TOC résistant ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit le mavoglurant soit le placebo, en association avec leur traitement antidépresseur initial, durant 17 semaines. Seulement 38 patients sur 50 ont achevé l'étude. A la fin de la 17^{ème} semaine de traitement, aucune différence significative n'a été objectivée entre le groupe mavoglurant et le groupe de contrôle, quant à l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs par rapport aux scores initiaux de la Y-BOCS. Cette étude n'a donc pas montré de bénéfice additionnel apporté par l'utilisation du mavoglurant en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques dans le traitement du TOC résistant. (118)

e) Le N-acétylcystéine

Le N-acétylcystéine ou NAC (Mucomyst[®]), est un acide aminé non essentiel, habituellement utilisé comme mucolytique dans la toux ou dans la mucoviscidose, et qui possède en outre une activité modulatrice du transport du glutamate. Plusieurs études randomisées et contrôlées ont démontré l'efficacité thérapeutique du NAC dans le TOC. (119)

Dans une étude contrôlée menée entre 2013 et 2015 par Sarris et al., 44 patients souffrant de TOC ont été randomisés en double aveugle pour recevoir durant 16 semaines, soit 3g/j de NAC, soit le placebo. A la douzième semaine de traitement, une différence significative a été observée entre les deux groupes, en faveur du NAC, quant à l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS. De plus, le NAC a été bien toléré par les patients. Seulement quelques cas de brûlures d'estomac ont été rapportés. (120)

Dans une autre étude contrôlée publiée en 2016 par Paydary et al., 44 patients souffrant de TOC modéré à sévère ont été randomisés en double aveugle pour recevoir durant 10 semaines, soit le NAC (2000mg/j) en association avec la fluvoxamine (200mg/j) (n=22), soit le placebo en association avec la fluvoxamine (200mg/j) (n=22). La diminution moyenne du score initial de la Y-BOCS a été mesurée à la 4^{ème}, à la 8^{ème} et à la 10^{ème} semaine. Les différentes mesures ont montré que l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été significativement plus importante dans le groupe NAC-fluvoxamine par rapport au groupe de contrôle. Ces résultats suggèrent que le NAC peut être utilisé en tant qu'adjuvant aux antidépresseurs sérotoninergiques pour augmenter leur efficacité thérapeutique dans le TOC. (121)

3/ Les agents GABA-ergiques : La gabapentine

La gabapentine (Neurontin®) est un anticonvulsivant modulant la neurotransmission gabaergique. Son utilisation dans le TOC résistant, en association avec un antidépresseur sérotoninergique, a été évaluée dans une étude de Greenberg et al. Au cours de cette étude, 5 patients souffrant de TOC ayant partiellement répondu à un traitement par 68mg/j en moyenne de fluoxétine, ont reçu de la gabapentine en association avec la fluoxétine. Cette adjonction de la gabapentine a permis une amélioration subjective de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez la totalité des patients. Si cet effet a été confirmé par une évaluation clinique, il n'a pas été objectivé par l'utilisation d'échelles standardisées telles que la Y-BOCS. Des effets gastro-intestinaux sont survenus chez un patient et ont empêché l'augmentation de la posologie de l'anticonvulsivant. (122)

4/ Les agents noradrénergiques et dopaminergiques

a) Les amphétamines : Le méthylphénidate et la dextroamphétamine

Le méthylphénidate (Ritaline®) et la dextroamphétamine (Dexedrine®) sont des dérivés amphétaminiques indiqués dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Ces deux molécules, via leur action sur les transporteurs monoaminergiques, entraînent une augmentation de la libération extracellulaire de noradrénaline et de dopamine. Leur évaluation dans la prise en charge du TOC repose sur l'observation d'une amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs chez les patients consommateurs d'amphétamines. (123)

Les trois essais ayant étudié ces deux molécules n'ont malheureusement pas utilisé la Y-BOCS comme outil de mesure de la sévérité du TOC. La symptomatologie obsessionnelle et compulsive a été mesurée par différentes échelles qui ne sont pas communément employées mais qui offrent l'avantage de quantifier l'intensité du TOC sur une courte durée d'évaluation.

Dans une étude croisée de Hamilton et al., réalisée en double insu, l'administration d'une dose unique de 30 mg de dextroamphétamine à 12 patients souffrant de TOC sévère semble avoir un effet anti-obsessionnel-compulsif aigu. (123)

Dans une étude ouverte de Joffe et Swinson, l'administration d'une dose de 40 mg de méthylphénidate chez 13 patients souffrant de TOC n'a pas entraîné de modification de la sévérité du trouble dans les heures qui suivent. (124)

Devant ces résultats, à priori contradictoires, la même équipe a effectué une étude croisée dans laquelle des doses de méthylphénidate, de dextroamphétamine et de placebo ont été administrées chez 11 patients souffrant de TOC. Des résultats similaires à ceux de la première étude ont été rapportés, c'est-à-dire qu'il semble bien exister un effet bénéfique aigu après l'administration d'une dose unique de dextroamphétamine. En revanche, aucune modification de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive n'a été observée après l'administration du méthylphénidate ou du placebo. Cette différence observée entre les deux molécules pourrait être expliquée par la faible dose de méthylphénidate utilisée comparée à celle de la dextroamphétamine, ou encore par les caractéristiques pharmacocinétiques de ces deux molécules, la dextroamphétamine ayant une demi-vie plasmatique plus courte que celle du méthylphénidate. (125)

b) Le bupropion

Le bupropion (Zyban® ; Wellbutrin®) est un antidépresseur possédant des propriétés inhibitrices de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Dans une étude ouverte publiée en 2005 par Vulink, Denys et Westernberg, 12 patients souffrant de TOC ont reçu une dose quotidienne de 300mg de bupropion durant 8 semaines. Cette étude a montré qu'après ces 8 semaines de traitement, le score initial de la Y-BOCS s'est amélioré de 31% en moyenne chez 4 patients sur 12, alors qu'il s'est aggravé de 21% en moyenne chez 8 d'entre eux. Ces résultats confirment l'implication du système dopaminergique dans la physiopathologie du TOC sans pour autant montrer un effet bénéfique du bupropion dans le traitement du TOC. (126)

5/ Les antihypertenseurs

a) Le pindolol

Le pindolol (Visken[®]) est un bêtabloquant classiquement utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de certains troubles du rythme, et qui possède, en outre, des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A}. Une étude a été réalisée chez 14 patients non répondeurs traités par dose maximale tolérée de paroxétine durant 17 semaines en moyenne. Ces patients ont été randomisés en deux groupes. Le premier a reçu, en plus de la paroxétine, le pindolol (7,5 mg en trois prises) et le second le placebo. Dès la 4^e semaine de traitement est apparue une différence significative des scores de Y-BOCS en faveur du groupe paroxétine-pindolol. Après 6 semaines, ces scores ont été améliorés de 25,7% en moyenne pour les sujets pindolol et de 7,7% pour les sujets placebo. (127) Le pindolol pourrait donc s'avérer un traitement efficace en association avec un ISRS sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez des patients non répondeurs aux ISRS seuls.

b) La prazosine

La prazosine (Minipress[®]) est un antihypertenseur sympatholytique appartenant à la classe des alpha-bloquants. Son efficacité dans le traitement des TOC résistants, en association avec un antidépresseur sérotoninergique, a été évaluée dans une étude ouverte publiée par Feenstra et al. en 2016. Au cours de cette étude, des patients souffrant de TOC résistant ont reçu 20mg/j de prazosine en association avec la fluvoxamine. Cette adjonction de prazosine a permis une réduction faible, non significative des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS chez 10 patients, et une réponse partielle au traitement chez un patient, avec une diminution de plus de 25% du score initial de la Y-BOCS. Ces résultats suggèrent que l'adjonction de la prazosine aux antidépresseurs sérotoninergiques pourrait augmenter l'effet thérapeutique de ces derniers dans le TOC. (128)

6/ Les antibiotiques

a) La D-cyclosérine

La D-cyclosérine (Cyclosérine[®]) est un antibiotique utilisé comme traitement de deuxième intention de la tuberculose et qui possède en outre la particularité d'être un agoniste partiel du récepteur NMDA pour le glutamate. Son efficacité dans le TOC en tant d'adjuvant à la thérapie comportementale a été évalué dans une étude contrôlée publiée en 2015 par Andersson et al. Au cours de cette étude, 128 patients souffrant de TOC avec un score initial de la Y-BOCS supérieur ou égal à 16, ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit 50mg de D-cyclosérine soit le placebo, une heure avant chaque séance d'EPR durant 12 semaines. Seulement une partie de ces patients a reçu en parallèle un traitement par antidépresseur sérotoninergique. Cette étude a montré que la D-cyclosérine augmente l'effet thérapeutique de l'EPR dans le TOC chez les patients ne prenant pas d'antidépresseur sérotoninergique en parallèle. Par ailleurs, ces résultats confirment encore une fois l'implication du glutamate dans la physiopathologie de TOC. (129)

b) La minocycline

La minocycline (Mynocine[®]) est un antibiotique appartenant au groupe des cyclines, principalement utilisé comme antiacnéique. Son efficacité dans le traitement du TOC en association avec la fluvoxamine a été évaluée dans une étude contrôlée, publiée par Esalatmanesh et al. en 2016. Au cours de cette étude, 102 patients souffrant de TOC modéré à sévère ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit la minocycline (200mg/j) soit le placebo, en association avec la fluvoxamine (100mg/j les 4 premières semaines et 200mg/j les semaines suivantes), durant 10 semaines. A la fin de ces 10 semaines, un taux beaucoup plus élevé de réponse partielle ou complète a été observé dans le groupe de la minocycline par rapport au groupe placebo. Ces résultats suggèrent donc que la minocycline augmenterait l'effet thérapeutique de la fluvoxamine dans le TOC modéré à sévère. Par ailleurs, la minocycline possédant une activité modulatrice du glutamate présumée, ces données appuieraient l'idée de l'implication du glutamate dans la physiopathologie du TOC. (130)

7/ Les antiviraux : L'amantadine

L'amantadine (Mandatix[®]) est un antiviral utilisé dans le traitement de la grippe et de la maladie de Parkinson, et qui possède en outre une activité dopaminergique et antiglutamatergique. Son efficacité dans le TOC en association avec un ISRS a été évaluée dans une étude ouverte publiée par Stryjer et al. en 2014. Au cours de cette étude, 8 patients souffrant de TOC avec un score initial de la Y-BOCS supérieur à 20, et n'ayant pas répondu à au moins un ISRS en monothérapie, ont reçu durant 6 semaines l'amantadine en association avec leur traitement ISRS initial. Cette étude a montré que l'adjonction de l'amantadine à l'ISRS a permis une réduction significative des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de l'amantadine en tant qu'adjuvant aux ISRS apporterait un bénéfice additionnel dans le traitement des TOC résistants. Mais encore, ils soutiennent encore une fois l'hypothèse de l'implication des systèmes dopaminergique et glutamatergique dans le TOC. (131)

8/ Les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Le célécoxib

Le célécoxib est un antiinflammatoire non stéroïdien essentiellement utilisé dans le traitement symptomatique des affections rhumatismales. Son efficacité a été évaluée dans le traitement du TOC, en association avec la fluvoxamine, dans une étude contrôlée publiée par Shalbfan et al. en 2015. Au cours de cette étude, 50 patients souffrant de TOC modéré à sévère ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit le célécoxib (400mg/j) soit le placebo, en association avec la fluvoxamine, durant 10 semaines. Cette étude a montré qu'après 10 semaines de traitement, une amélioration plus rapide et plus importante des symptômes obsessionnels compulsifs, selon la Y-BOCS, a été observée dans le groupe célécoxib, par rapport au groupe placebo. Ces résultats suggèrent que le célécoxib peut être utilisé comme adjuvant pour augmenter l'efficacité thérapeutique de la fluvoxamine dans le TOC modéré à sévère, et que la cascade inflammatoire serait impliquée dans la physiopathologie du TOC. (132)

9/ Les dérivés opiacés

La naloxone (Narcan®) est un antagoniste des récepteurs opioïdes, classiquement utilisé par voie intraveineuse en cas d'intoxication aiguë aux morphiniques, notamment en cas de surdose. Dans une étude contrôlée de Keuler et al., 13 patients souffrant de TOC ont été randomisés en double aveugle pour recevoir, pendant plusieurs jours et à 48 h d'intervalle, soit un bolus intraveineux de 0,175mg/kg de naloxone, soit une injection de placebo. Une exacerbation aiguë et transitoire des symptômes obsessionnels compulsifs a été observée chez 3 patients sur 13 dans les heures suivant l'injection de naloxone, alors qu'aucune modification de la symptomatologie n'a été décrite après l'injection de placebo. (133) Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés quelques années auparavant, dans une étude contrôlée d'Insel et Pickar, au cours de laquelle une aggravation des symptômes obsessionnels compulsifs a été observée chez deux patients souffrant de TOC après l'injection d'une dose unique de 0,3mg/kg de naloxone. (134) Ces deux études suggèrent que le système opioïde serait impliqué dans la genèse des symptômes obsessionnels compulsifs.

a) La morphine

La morphine (Actiskénan®) est un puissant analgésique opiacé, agissant comme agoniste des récepteurs opioïdes μ . Son intérêt dans le TOC résistant a été démontré par Warneke et al, en 1997, dans une étude au cours de laquelle 5 patients souffrant de TOC résistant ont répondu positivement à la morphine. (135) Ce résultat a été confirmé par une étude contrôlée publiée en 2005 par Koran et al. Au cours de cette étude, 23 patients souffrant de TOC depuis au moins 3 ans, avec un score initial de la Y-BOCS supérieur ou égal à 20, et ayant résisté à au moins deux traitements par antidépresseurs sérotoninergiques bien conduits, ont été randomisés en double aveugle pour recevoir durant deux semaines et à raison d'une fois par semaine, en association avec leur traitement antidépresseur habituel, soit la morphine orale, soit le lorazépam, soit le placebo. Après les deux semaines de traitement, la diminution moyenne du score initial de la Y-BOCS a été de 13% dans le groupe morphine, 6% dans le groupe lorazépam et 7% dans le groupe placebo. De plus, une réponse partielle au traitement a été observée chez 30% des patients du groupe morphine, 17% des patients du groupe lorazépam et 0% des patients du groupe placebo. L'effet induit par la morphine a donc été

significativement supérieur au placebo, ce qui n'a pas été retrouvé pour le lorazépam. (136) Ces résultats suggèrent que l'utilisation de la morphine orale de façon hebdomadaire, en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques, apporterait un bénéfice additionnel dans la réduction des symptômes obsessionnels compulsifs chez certains patients souffrant de TOC résistant.

b) Le tramadol

Le tramadol (Tramal[®]) est un analgésique qui possède des propriétés agonistes des récepteurs opioïdes ainsi que des propriétés IRS et IRN. Son efficacité dans le TOC résistant a été évaluée dans une étude ouverte publiée en 1997 par Goldsmith et al. Au cours de cette étude, 7 patients souffrant de TOC résistant ont reçu, durant 6 semaines, une dose moyenne de 254mg/j de tramadol en monothérapie. Après les 6 semaines de traitement, une amélioration moyenne de 25% du score initial de la Y-BOCS a été observée chez l'ensemble des patients. Les principaux effets secondaires rapportés dans cette étude ont consisté en la survenue d'une perte d'appétit (n = 5), d'insomnie (n = 5), de sédation (n = 4), de démangeaisons cutanées (n = 4), de vertiges (n = 3), de nausées (n = 3) et d'un syndrome grippal (n = 3). Il a également été décrit une exacerbation du comportement de trichotillomanie. Deux patients ont arrêté la prise de tramadol en raison de survenue d'effets indésirables. Ces résultats suggèrent que le tramadol pourrait apporter un bénéfice additionnel dans le traitement du TOC résistant, à condition d'être bien toléré par les patients et que les effets indésirables soient contrôlés. (137)

10/ Les acides gras oméga-3

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des acides gras oméga-3 dans le traitement des troubles affectifs, notamment la dépression. Leur efficacité thérapeutique dans le TOC a été évaluée dans une étude contrôlée publiée en 2004 par Fux et al. Dans cette étude, 11 patients souffrant de TOC résistant aux antidépresseurs sérotoninergiques en monothérapie ont été randomisés en double aveugle pour recevoir, en association avec leur traitement antidépresseur habituel, soit 6 semaines d'acide eicosapentanoïque (EPA) (2g/j), un acide aminé oméga-3, suivies de 6 autres semaines de placebo, soit 6 semaines de placebo suivie de 6 autres semaines d'EPA (2g/j). Aucune différence significative n'a été objectivée entre les

deux groupes quant à l'amélioration des scores de la Y-BOCS. Cette étude montre donc qu'il n'a aucun intérêt à l'adjonction de l'EPA aux antidépresseurs sérotoninergiques dans le TOC. (138)

11/ L'agomélatine :

L'agomélatine (Valdoxan[®]) est un antidépresseur mélatoninergique habituellement utilisée dans le traitement des états dépressifs chez l'adulte. Dans un article de la revue *Expert Opinion On Investigational Drugs* publié en 2015, Giulio Perugi, Giuseppe Quaranta et Nunzio Bucci mettent en évidence l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de l'utilisation de l'agomélatine dans le traitement des symptômes obsessionnels compulsifs. Ils considèrent également que l'agomélatine peut être une alternative thérapeutique dans les TOC résistants aux antidépresseurs sérotoninergiques, en particulier en cas de troubles du sommeil associés. (139)

12/ L'inositol :

L'inositol (Emprove[®]) est un précurseur du phosphatidylinositol qui participe à la synthèse du second messager intracellulaire pour de nombreux neurotransmetteurs, dont la sérotonine. Son efficacité thérapeutique dans le TOC a été évaluée dans une étude contrôlée, publiée en 1996 par Fux et al., au cours de laquelle 13 patients souffrant de TOC ont été randomisés en double aveugle pour recevoir durant 6 semaines, soit 18g/j d'inositol, soit le placebo. A la fin de l'étude, une diminution plus importante des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été observée dans le groupe inositol par rapport au groupe de contrôle. De plus, cinq patients du groupe inositol ont répondu au traitement, avec réduction d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS, alors qu'aucun patient du groupe placebo n'a satisfait à ce critère. (140)

Dans une autre étude ouverte publiée en 1999 par Seedat et Stein, 10 patients souffrant de TOC résistant aux antidépresseurs sérotoninergiques ont reçu 18mg/j d'inositol en association avec leur traitement antidépresseur habituel durant 6 semaines. Une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs selon la CGI-I a été observée chez 3 patients sur 10. (141)

Ces deux études suggèrent que l'inositol peut s'avérer efficace dans le traitement du TOC, surtout en association avec les antidépresseurs sérotoninergiques en cas de TOC résistant.

13/ Le flutamide

Le flutamide (Flutamide®) est un antagoniste des récepteurs aux androgènes classiquement utilisé dans le cancer ou l'hypertrophie de la prostate. L'hypothèse de son intérêt dans le TOC repose sur des rapports de cas suggérant une possible efficacité des inhibiteurs de la synthèse des androgènes dans le TOC, ou encore sur l'évolution spontanée de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive dans la dystrophie ovarienne polykystique caractérisée par une augmentation de la synthèse d'androgènes. Dans une étude ouverte publiée par Altemus et al. en 1999, 8 patients souffrant de TOC ont reçu 250 à 750mg/j de flutamide pendant 8 semaines. Aucun effet significatif sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive n'a été observé.(142)

14/ L'ocytocine

L'ocytocine (Syntocinon®) est un peptide synthétisé au niveau des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Transportée, puis stockée au niveau de la post-hypophyse, elle peut être libérée dans la circulation sanguine pour agir sur l'utérus, les glandes mammaires et le système nerveux central. Compte tenu d'une possible aggravation de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive durant la grossesse pendant laquelle il y a une augmentation de la sécrétion d'ocytocine, il a été émis l'hypothèse selon laquelle ce neuropeptide serait impliqué dans la physiopathologie du TOC. Dans une étude croisée, contrôlée et randomisée en double aveugle, publiée en 1999 par Neill Epperson et al., 7 patients souffrant de TOC ont reçu une semaine d'ocytocine intranasale (160 à 320 UI/j) puis une semaine de placebo. Les deux phases de l'étude ont été séparées d'une semaine. L'étude n'a montré aucune modification significative des scores de la Y-BOCS après une semaine de traitement par ocytocine. (143)

C) La place de la neurochirurgie dans le TOC

La psychochirurgie appliquée au traitement du TOC regroupe un ensemble de techniques de chirurgie cérébrale permettant de modifier le comportement pathologique de certaines zones du cerveau. Ces techniques agissent soit par destruction de la cible ou du circuit responsable du dysfonctionnement, dans la psychochirurgie lésionnelle ou ablativ, soit par stimulation/inhibition de cette zone cérébrale d'intérêt, dans la psychochirurgie fonctionnelle appelée Stimulation Cérébrale Profonde (SCP). (144) Les différentes cibles concernées par la psychochirurgie dans le TOC sont indiquées sur la figure 10.

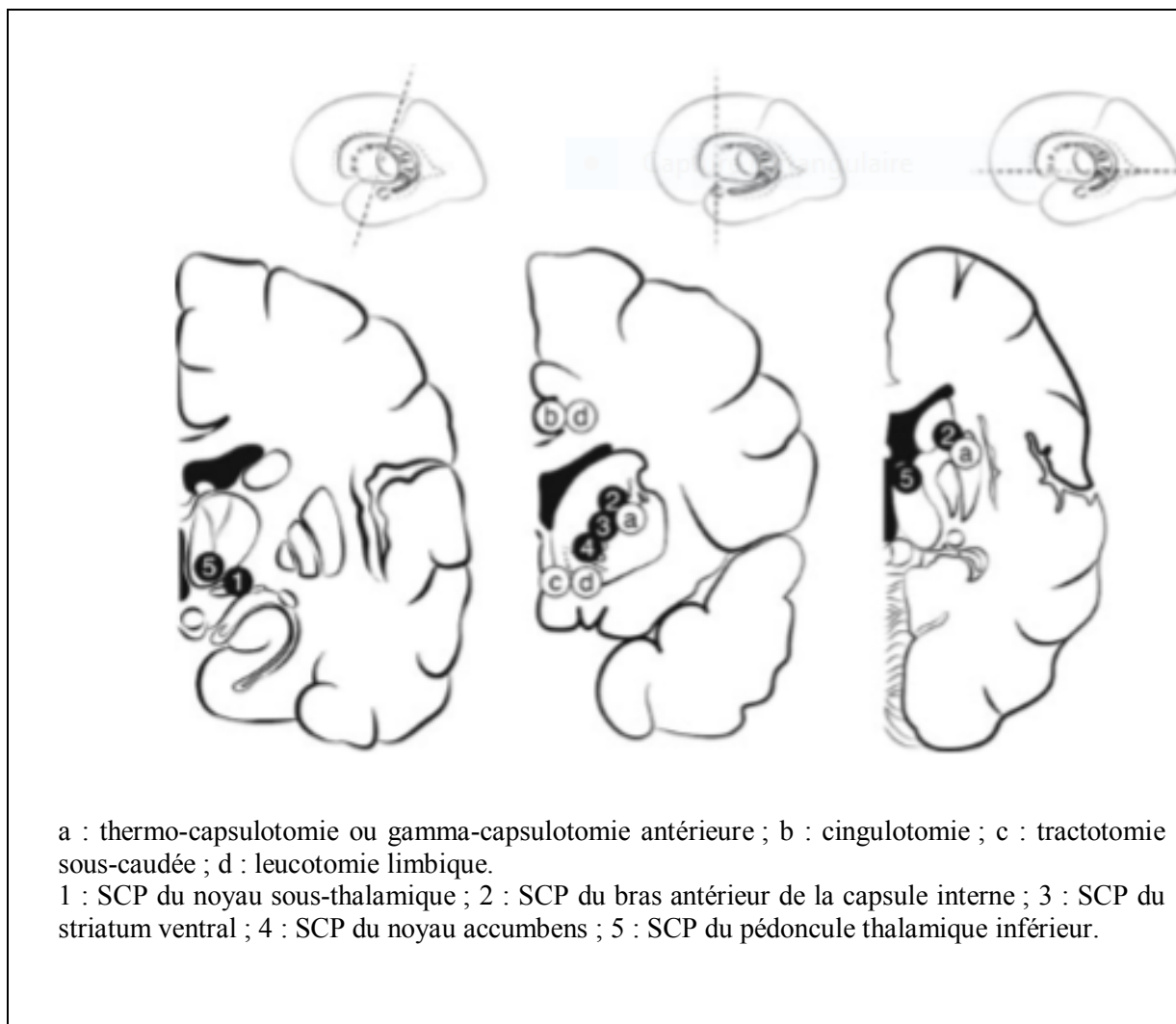


Figure 10 : Les différentes cibles lésionnelles ou de Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) dans le traitement des TOC (144)

La psychochirurgie lésionnelle a suscité un grand enthousiasme dans les années 1940 à 1950, grâce à la technique de la lobotomie qui était répandue et qui a été utilisée dans les TOC, la dépression et la schizophrénie. Mais cette technique est tombée en désuétude du fait de pratiques douteuses, d'une utilisation abusive et non contrôlée et d'une absence relative d'efficacité, aboutissant à la condamnation de cette pratique par les autorités sanitaires de l'époque. (145)

Au cours des années 1960, on assiste à un renouveau de la psychochirurgie ablative avec l'avènement de la chirurgie stéréotaxique qui a bénéficié des techniques neuroradiologiques standard, à travers la ventriculographie, puis la tomодensitométrie cérébrale (TDM), et enfin récemment l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Diverses approches neurochirurgicales ont alors été utilisées, permettant une destruction plus ciblée et plus limitée de groupes de neurones, avec pour objectif la destruction des connexions reliant les régions corticales préfrontales aux structures sous-corticales limbiques. Appliquées au traitement du TOC sévère et résistant, ces techniques se sont révélées efficaces dans 40 à 60% des cas. Cependant, elles restent aujourd'hui peu pratiquées car les lésions cérébrales causées par ces techniques sont irréversibles et peuvent entraîner des effets secondaires non négligeables. (79,146–151)

A partir des années 1990, une nouvelle technique chirurgicale de neuromodulation, initialement utilisée dans le traitement des formes sévères et résistantes de la maladie de Parkinson, s'est développée comme une alternative aux techniques de psychochirurgie lésionnelle pratiquées jusque-là dans le traitement du TOC : c'est la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP). Cette nouvelle technique de psychochirurgie fonctionnelle, dont les lésions cérébrales sont réversibles, constitue une véritable révolution thérapeutique dans le TOC sévère et résistant. (152,153)

1/ La définition du TOC résistant

Afin d'évaluer le degré de non-réponse des patients aux différents schémas thérapeutiques utilisés dans le TOC, Pallanti et al. ont proposé une stratification par niveau de résistance, tenant compte des schémas thérapeutiques utilisés et de leurs échecs successifs. Les différents niveaux de résistance thérapeutique sont décrits dans le tableau suivant (154,155) :

Niveau de non-réponse	Description
I	ISRS ou TCC
II	ISRS plus TCC
III	Essai de 2 ISRS plus TCC
IV	Essai d'au moins 3 ISRS plus TCC
V	Au moins 3 IRS dont clomipramine plus TCC
VI	Au moins 3 IRS avec augmentation de clomipramine plus TCC
VII	Au moins 3 IRS dont clomipramine + TCC + psycho-éducation et autres classes de médicaments (neuroleptiques, benzodiazépines, thymorégulateurs, psychostimulants)
VIII	Au moins 3 IRS dont clomipramine intraveineuse + TCC + psycho-éducation
IX	Au moins 3 IRS dont clomipramine + TCC + psycho-éducation et autres antidépresseurs (IMAO, IRSN)
X	Tous les traitements précédents : neurochirurgie ?

Tableau 15: Les niveaux de non-réponse du TOC aux traitements

Cette critériologie a contribué à mieux définir la place de la psychochirurgie dans le traitement du TOC. Cette dernière s'applique aujourd'hui aux patients présentant une forme chronique et sévère de TOC, au retentissement majeur sur le fonctionnement psychosocial et ne répondant à aucune des démarches thérapeutiques habituellement proposées dans cette indication. En effet, lorsque le TOC devient excessivement handicapant dans la vie du patient et que l'ensemble des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques ont échoué,

certain auteurs considèrent qu'il s'agit d'un TOC dit « malin ». Devant cette forme sévère, confirmée par les scores Y-BOCS, et réfractaire à tous les traitements disponibles, c'est-à-dire de niveau de non-réponse X, le praticien doit s'interroger sur l'opportunité d'un traitement neurochirurgical. Deux types d'interventions sont alors envisageables : la chirurgie lésionnelle ou la SCP. (144,156,157)

2/ Les indications de la neurochirurgie dans le TOC

L'indication de la neurochirurgie dans le TOC repose sur un certain nombre de critères issus de la synthèse de différentes études (50), dont celles de Pallanti et al. (154), de Jenike et al. (79), de Hollander et al. (158) et de Baer et al. (159) :

1. Age supérieur à 20 ans et inférieur à 65 ans ;
2. Evolution du TOC depuis au moins 5 ans ;
3. Souffrance significative et altération objective du fonctionnement psychosocial, attestées par l'évaluation clinique et la psychométrie ;
4. Traitement depuis au moins 5 ans par médicaments et psychothérapie comportementale et cognitive sans amélioration significative ou interruption du traitement pour effets indésirables intolérables. La résistance au traitement étant définie par une réduction de moins de 25 % du score initial de la Y-BOCS, le patient doit avoir résisté à :

- Au moins 3 IRS dont la clomipramine pendant des durées d'au moins 3 mois, les doses d'IRS étant montées à tolérance jusqu'à 80 mg de fluoxétine, 300 mg de fluvoxamine, 250 mg de clomipramine, 200 mg de sertraline, 60 mg de paroxétine ;

- Deux essais de prescription d'agents adjuvants aux IRS ;

- Au minimum 40 heures de thérapie comportementale avec compliance du patient, avec deux thérapeutes différents. Le changement de thérapeute est optimisé par un changement de modalité, par exemple en passant d'une thérapie individuelle à une thérapie de groupe ou réciproquement ;

5. Traitement approprié d'une comorbidité éventuelle ;

6. Pronostic considéré comme mauvais en l'absence d'intervention ;
7. Acceptation du patient, par consentement éclairé, de participer au programme d'évaluation préopératoire ainsi qu'au programme postopératoire de réhabilitation ;
8. Evaluation et indications effectuées par des experts indépendants du centre de neurochirurgie ;
9. Acceptation par le psychiatre référent du suivi postopératoire à long terme du patient.

3/ Les contre-indications de la neurochirurgie dans le TOC

Comme c'est le cas pour les indications, certains critères contre-indiquant la neurochirurgie dans le TOC ont été définis (50) :

1. Age inférieur à 20 ans ou supérieur à 65 ans ;
2. Trouble altérant les fonctions intellectuelles du patient, comme un trouble délirant, une tumeur cérébrale ou un trouble addictif ;
3. Trouble de personnalité du groupe A ou B de la section II du DSM-V ;
4. Maladie somatique compliquant le problème, comme une maladie cérébrale.

4/ Les techniques neurochirurgicales dans le TOC

a) La psychochirurgie lésionnelle ou d'ablation

a.1/ Les principes de la psychochirurgie lésionnelle dans le TOC

La psychochirurgie lésionnelle est une des premières techniques neurochirurgicales proposées à des patients souffrant de TOC sévères et résistants aux traitements classiques. Elle consiste à détruire certaines régions ou circuits cérébraux supposés dysfonctionnels dans le TOC, visant ainsi à déconnecter une partie du cortex frontal des structures sous corticales. Le cortex cingulaire antérieur (CCA), les connexions entre le cortex orbitofrontal (COF) et le noyau caudé, mais aussi entre le thalamus et le lobe frontal représentent les principales cibles neurochirurgicales dans le TOC. (80)

Quatre principales techniques de psychochirurgie ablatrice sont utilisées dans le TOC : la capsulotomie antérieure bilatérale, la cingulotomie antérieure bilatérale, la tractotomie sous-caudée et enfin la leucotomie limbique. Ces différentes techniques ont pour objectif, en atteignant une cible impliquée dans les circuits cognitivo-limbiques cortico-sous-corticaux, de corriger les dysfonctionnements cérébraux pouvant maintenir ou générer le TOC. Si cette zone cérébrale ciblée est dysfonctionnelle et participe à l'émergence et/ou au maintien des manifestations cliniques du TOC, alors une perturbation de son activité pourrait contribuer à rétablir un fonctionnement non pathologique du système fronto-striatal et ainsi diminuer les symptômes obsessionnels compulsifs. (20,37,80)

a.2/ La description des techniques de psychochirurgie ablatrice

a.2.1/ La capsulotomie antérieure bilatérale

La capsulotomie antérieure bilatérale consiste en l'interruption des connexions entre le cortex préfrontal et le thalamus au niveau de la capsule interne. La lésion bilatérale du bras antérieur de la capsule interne entraîne une perturbation de la voie de sortie des ganglions de la base. Cette intervention chirurgicale a été réalisée pour la première fois en 1949 par Talairach et al. et a montré des résultats très favorables chez des patients souffrant de troubles anxieux invalidants, contrastant avec l'absence d'efficacité franche rapportée dans la schizophrénie. La technique a ensuite été développée par Lark Leksell. Deux procédures différentes sont utilisées : thermocapsulotomie par radiofréquence et la gammacapsulotomie par radiochirurgie. (79,146–151,160)

La thermocapsulotomie est réalisée sous anesthésie générale ou locale avec légère sédation du patient. Les thermolésions sont pratiquées au moyen d'électrodes unipolaires de 1,5 millimètres de diamètre, implantées selon une technique stéréotaxique dans la région cible, le bras antérieur de la capsule interne, repérée au scanner ou à l'IRM, et délivrant une chaleur de 75°C durant 75 secondes, de façon à créer une lésion de 4 millimètres de large et de 15 à 18 millimètres de long. (79,146–151,160)

La gammacapsulotomie, quant à elle, ne nécessite qu'une simple prémédication sédative et agit sans ouvrir le crâne. Elle repose sur le croisement de fins faisceaux de rayons γ émis par 201 sources de cobalt 60 disposées dans une unité stéréotaxique gamma : le gamma knife. L'effet de chaque rayon γ est négligeable, mais c'est la convergence de plusieurs rayons de ce type qui crée une radiolésion. (79,146–151,160)

a.2.2/ La cingulotomie antérieure bilatérale

La cingulotomie antérieure bilatérale consiste en la destruction des fibres émanant du cortex cingulaire antérieur (CCA) droit et gauche, correspondant aux aires 24 et 32 de Brodmann, dans le système limbique. Cette technique s'est développée entre 1965 et 1986 grâce à Ballantine et al. et semble être la technique lésionnelle la plus utilisée actuellement dans le TOC. L'intervention chirurgicale est réalisée sous anesthésie générale et les lésions sont pratiquées exclusivement par thermocoagulation. Des électrodes sont descendues au sein des régions corticales cibles après la réalisation bilatérale d'un trou de craniotomie de 12 mm de diamètre. Le repérage anatomique de la cible était fait initialement par ventriculographie, remplacée en 1991 par l'IRM. Les électrodes chauffées par radiofréquence à 80-85 ° C pendant 100 s produisent des lésions de 1 cm de large et 2 cm de long. La pratique qui veut que les lésions soient minimales conduit souvent à des procédures itératives. L'efficacité thérapeutique du geste chirurgical est différée de six mois à un an. (79,144,146–151,160)

a.2.3/ La tractotomie sous-caudée

La tractotomie sous-caudée consiste en la destruction des fibres reliant le cortex orbitofrontal (COF) à la tête du noyau caudé et au thalamus. Cette technique chirurgicale a été développée par Geoffrey Knight dès 1964. La lésion est pratiquée au sein d'une région localisée en dessous de tête du noyau caudé et proche de la portion ventrale du bras antérieur de la capsule interne : la substance innominée, ou substancia inominata. L'intervention chirurgicale est classiquement pratiquée sous anesthésie générale. Après la réalisation de deux trous de craniotomie de 16 mm de diamètre, les lésions sont initialement créées au sein de la structure cible, repérée par ventriculographie, au moyen de sources d'irradiation β : Des bâtonnets radioactifs d'Yttrium 90, de demi-vie de 60 h, sont disposés sur 2 à 3 rangées couvrant un volume de 20 mm de large, 18 mm de long et 5 mm de profondeur. Ces lésions sont remplacées plus tard par des lésions de thermocoagulation. (79,146–151,160)

a.2.4/ La leucotomie limbique

La leucotomie limbique est une technique chirurgicale lésionnelle combinant la cingulotomie antérieure bilatérale et la tractotomie sous-caudée, et associant la lésion du cortex cingulaire antérieur (CCA) à celle de la substance innominée. Cette intervention

chirurgicale a été proposée par Desmond Kelly en 1973. Elle atteint la partie médiale du système limbique et vise à interrompre les connexions entre le cortex orbitofrontal (COF) et la région sous-corticale. Sous anesthésie locale ou générale et après la réalisation bilatérale de trous de craniotomie, des électrodes sont descendues au sein des régions corticales et sous-corticales d'intérêt, préalablement repérées par ventriculographie. Les lésions sont ensuite créées en chauffant les électrodes par radiofréquence. (79,146–151,160)

a.3/ L'efficacité thérapeutique des techniques chirurgicales d'ablation dans le TOC

a.3.1/ L'efficacité thérapeutique de la capsulotomie antérieure bilatérale dans le TOC

Un grand nombre de chercheurs se sont intéressés à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de la capsulotomie antérieure bilatérale dans le TOC. L'efficacité de cette technique, seule ou en association avec d'autres techniques chirurgicales, a été mesurée dans plusieurs études, chez des patients souffrant de TOC.

Une revue publiée en 2000 par le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists fait la synthèse de différentes études évaluant l'efficacité thérapeutique de la capsulotomie dans le TOC. Le déroulement de ces études ainsi que leurs résultats seront décrits dans le tableau suivant (161) :

Études	Type d'étude	Chirurgie	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Hermer 1961	Prospective N = 18	Thermocapsulotomie	TOC	24-80 mois	EG	39% guéris, 11% notablement améliorés, 22% modérément améliorés, 11% aucun changement, 17% aggravation
Bingley 1977	Rétrospective N = 35	Thermocapsulotomie	TOC	35 mois	EG	42% guéris, 24% notablement améliorés, 21% modérément améliorés, aucun aggravé, pas de rechute, diminution de l'anxiété
Crow 1977	Rétrospective N = 49	Leucocoagulation	TOC	2-12 ans	EG	50% notablement améliorés, 22% modérément améliorés
Rylander 1979	Prospective N = 10	Capsulotomie	TOC avec anxiété	9-26 mois	EG	29% guéris, 29% notablement améliorés, 29% modérément améliorés, 13% aucun changement
Rylander 1979	Rétrospective N = 38	Thermocapsulotomie	TOC avec anxiété	21 mois- 8 ans	EG	50% guéris, 21% notablement améliorés, 26% modérément améliorés, 5% aucun changement
Burzaco 1981	Prospective N = 85	Thermocapsulotomie	TOC	1-2 ans		41% guéris, 32% notablement améliorés, 22% modérément améliorés, 5% aucun changement, aucun aggravé
Mindus 1991	Prospective N = 10	Thermocapsulotomie	TOC (DSM-III)	8 ans	EG	60% guéris ou notablement améliorés
Irle 1998	Rétrospective N = 16	Lésions ventromédiales ventrostriales plus étendues	TOC (DSM-III)	16-22 ans	Y-BOCS	70% des patients ont estimé avoir une amélioration de leurs symptômes de 50%

(EG : Echelle globale)

Tableau 16 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la capsulotomie dans le TOC selon le
Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists

L'ensemble de ces études publiées par le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists suggèrent que la capsulotomie antérieure permet une amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs chez un tiers à la moitié des patients souffrant de TOC.

En 1982, une autre étude publiée par Fodstad et al. a retrouvé des résultats satisfaisants avec cette technique chirurgicale qui, pratiquée sur deux patients souffrant de TOC, a permis une réduction drastique de la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs chez l'un deux, et importante chez l'autre, au terme des 24 mois de suivi. (162)

Entre 1976 et 1989, dans une étude de Lippitz et al., 19 patients souffrant de TOC ont reçu une thermocapsulotomie antérieure. A l'issue de l'étude, 9 patients sur 19 ont satisfait au critère d'évolution favorable. De plus, chez ces 9 patients, les lésions se situaient toutes au même niveau dans la capsule interne à droite, ce qui n'était pas le cas chez les patients dont l'évolution n'a pas été satisfaisante. Cette étude suggère donc l'existence d'une corrélation entre la localisation des lésions de capsulotomie et l'évolution clinique des patients. (163)

En 1994, une étude rétrospective publiée par Mindus et al. a confirmé les résultats des études précédentes. Au cours de cette étude, et sur une durée de 8 ans, 35 patients souffrant de TOC ont été traités par capsulotomie antérieure. L'étude a montré que 16 des 35 patients inclus, soit 46 % des patients, ont été guéris, et 9 d'entre eux ont été notablement améliorés, soit au total 70% d'évolution favorable après la capsulotomie. (148)

Une étude contrôlée récente, publiée en 2014 par Lopes et al., a évalué l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de la gammacapsulotomie dans le TOC. Au cours de cette étude, 16 patients ont été randomisés pour recevoir soit la gammacapsulotomie (n=8) soit le placebo (n=8). Les patients ont été suivis durant 12 mois. A l'issue de ces 12 mois, une diminution moyenne du score initial de la Y-BOCS de 28,6% a été objectivée dans le groupe gammacapsulotomie, contre seulement 5,8% dans le groupe placebo. De plus, 2 des 8 patients du groupe gammacapsulotomie ont satisfait au critère de réponse au traitement, alors qu'aucun patient du groupe placebo n'a satisfait ce critère. Par ailleurs, aucune altération du fonctionnement cognitif ou moteur n'a été objectivée chez les 16 patients après les 12 mois de suivi. Ces résultats suggèrent donc que la gammacapsulotomie est une technique efficace et sans danger dans le traitement du TOC. (164,165)

a.3.2/ L'efficacité thérapeutique de la cingulotomie antérieure bilatérale dans le TOC

L'efficacité thérapeutique de la cingulotomie antérieure, seule ou en association avec d'autres techniques chirurgicales, a été mesurée dans plusieurs études, chez des patients souffrant de TOC. Comme pour la capsulotomie antérieure, la revue publiée en 2000 par le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists fait la synthèse de différentes études évaluant l'efficacité thérapeutique de la cingulotomie dans le TOC. Le déroulement de ces études ainsi que leurs résultats seront décrits dans le tableau suivant (158) :

Études	Type d'étude	Chirurgie	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Meyer 1973	Prospective N = 3	Cingulotomie	TOC	18 mois	EG	67% libres de symptômes ou notablement améliorés, 33% modérément améliorés
Kullberg 1977	Série de cas prospective N = 10	Thermo-capsulotomie (n = 8) Cingulotomie (n = 3)	TOC	3 ans	EG, ES	Thermo-capsulotomie : 1 excellent, 2 bien, 2 amélioration modérée, 1 amélioration très légère, 2 aucune amélioration. Cingulotomie : 1 amélioration très légère, 2 aucune amélioration
Corkin 1979	Prospective N = 7	Cingulotomie	TOC	1 an	EG	14% modérément améliorés, 29% très légèrement améliorés, 57 % pas améliorés
Tippin 1982	Prospective N = 5	Cingulotomie	TOC	1-7 ans	EG	20% guéris (libres de symptômes), 60% notablement améliorés, 20% modérément améliorés
Fodstad 1982	Prospective N = 4	Cingulotomie	TOC	12-34 mois	EG	25% notablement améliorés, 50% très modérément améliorés
Ballantine 1987	Rétrospective N = 32	Cingulotomie	TOC (DSM-III-R)	8,6 ans	EG	25% bien sous traitement, 56 % considérablement améliorés
Mei 1991	Prospective N = 23	Cingulotomie	TOC	1 an	Y-BOCS	42% ont eu une évolution bénéfique
Hay 1993	Étude contrôlée rétrospective N = 26	Cingulotomie (n = 6) Lésion orbitomésiale (n = 3) Combinaison (n = 2)	TOC (DSM-III)	10 ans	EG	38% notablement améliorés, 23% modérément améliorés ou douteux, 15% aggravation, absence de rémission dans le groupe contrôle, tandis que 30% du groupe traité étaient en rémission à plus de 6 mois
Baer, 1995	Prospective N = 18	Cingulotomie	TOC (DSM-III-R)	26,5 mois (6 mois d'intervalle)	Y-BOCS	28% avaient plus de 35% de diminution des scores Y-BOCS, 50% pas de réponse.

(EG : Echelle globale, ES : Echelle sociale)

Tableau 17 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la cingulotomie dans le TOC selon le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists

Dans une autre revue de Greenberg et al., deux études évaluant l'efficacité thérapeutique de la cingulotomie sont décrites. Le déroulement de ces deux études ainsi que leurs résultats seront détaillés dans le tableau suivant (148) :

Études	Type d'étude	Chirurgie	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Whitty 1952	Série de cas	Cingulotomie	TOC	NC	NC	4 patients sur 5 notablement améliorés
Jenike 1991	Série de cas rétrospective N = 35	Cingulotomie	TOC	5 ans	Y-BOCS, CGI	Amélioration notable pour 25 à 50 % des patients

(NC : Non connu)

Tableau 18 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la cingulotomie dans le TOC selon Greenberg et al.

L'ensemble de ces onze études décrites précédemment suggèrent que la cingulotomie permet une amélioration clinique chez un quart à la moitié des patients souffrant de TOC.

En 2003, Polosan et al. ont rapporté le cas de trois patients souffrant de TOC sévère et traités par cingulotomie antérieure seule ou en association avec une autre technique neurochirurgicale. Les résultats cliniques pour ces trois patients seront décrits dans le tableau suivant (160) :

Patient	Type de manifestation	Chirurgie	Évolution	Contrôle sur les paramètres Y-BOCS	Intervention secondaire	Amélioration clinique persistante
Patient 1 Femme de 36 ans	Obsessions idéatives	Cingulotomie antérieure bilatérale stéréotaxique	Absence d'amélioration subjective significative	Absence de contrôle plus actif sur les paramètres Y-BOCS	Complément de cingulotomie	Oui
Patient 2 Femme de 46 ans	Rituels de vérification	Cingulotomie et tractotomie sous-caudée	Syndrome frontal qui disparaît en 3 mois	Inefficacité subjective	Non	Non connu
Patient 3 Homme de 51 ans	Rituels de vérification	Cingulotomie antérieure bilatérale stéréotaxique	Amélioration avec critique des obsessions	Rechute sur certains éléments obsessionnels	Le patient demande une autre intervention	Non connu

Tableau 19 : Série de trois cas souffrant de TOC sévère et traités par cingulotomie isolée ou associée

Dans une étude plus récente, publiée en 2002 par Dougherty et al., 44 patients souffrant de TOC résistant ont été traités par cingulotomie. Ces 44 patients ont été suivis durant 32 mois. A l'issue de ces 32 mois, 14 patients sur 44, soit 35% des patients, ont satisfait au critère de réponse complète au traitement, avec une diminution d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS, et 6 autres des 44 patients, soit 14% des patients, ont satisfait au critère de réponse partielle au traitement avec une réduction d'au moins 25% du score initial de la Y-BOCS. (166) Ces résultats appuient ceux des études précédentes et confirment l'efficacité thérapeutique de la cingulotomie dans les TOC résistants.

Une revue systématique de Brown et al. publiée en 2016 a réalisé une synthèse de 2 études portant sur l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de la cingulotomie antérieure chez 81 patients souffrant de TOC, et de 8 autres études évaluant l'efficacité de la capsulotomie antérieure dans le traitement du TOC chez 112 autres patients. Cette revue met en avant l'efficacité thérapeutique des deux techniques de chirurgie ablatrice chez les patients souffrant de TOC avec un niveau élevé de résistance aux thérapies classiques. (167)

a.3.3/ L'efficacité thérapeutique de la tractotomie sous-caudée dans le TOC

L'efficacité thérapeutique de la tractotomie sous-caudée, seule ou en association avec d'autres techniques chirurgicales, a été mesurée dans plusieurs études, chez des patients souffrant de TOC. Comme pour les deux techniques lésionnelles précédentes, la revue publiée en 2000 par le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists fait la synthèse de différentes études évaluant l'efficacité thérapeutique de la tractotomie sous-caudée dans le TOC. Le déroulement de ces études ainsi que leurs résultats seront décrits dans le tableau suivant (161) :

Études	Type d'étude	Chirurgie	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Strom-Olsen 1971	Série de cas rétrospective N = 20	Tractotomie sous-caudée	TOC	16 mois - 8 ans	EG	35% guéris, 20% notablement améliorés, 20% modérément améliorés, 30% aucun changement, 5% aggravés, 50% rechute
Goktepe 1975	Série de cas rétrospective N = 18	Tractotomie sous-caudée	TOC	30 mois	EG	50% notablement améliorés ou sans symptômes, 33% modérément améliorés, 16% inchangés
Bartlett 1977	Série de cas rétrospective N = 2	Tractotomie sous-caudée étendue	TOC et dépression	1 an	EG	2 cas améliorés
Cosyns, 1994	Série de cas prospective N = 16	Thermolésion (n = 9) Leuco-coagulation multifocale (n = 7)	TOC (DSM-III)	7 ans	EG	Amélioration globale dans le groupe tractotomie subcaudale par thermolésion

(EG : Echelle globale)

Tableau 20 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la tractotomie sous-caudée dans le TOC selon le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists

Dans la revue publiée par Greenberg et al. en 2003, une autre étude évaluant l'efficacité thérapeutique de la tractotomie sous-caudée est décrite. Le déroulement de cette étude ainsi que ses résultats seront détaillés dans le tableau suivant (148) :

Études	Type d'étude	Chirurgie	Diagnostic	Suivi	Résultats
Bridges 1994	Série N = 130	Tractotomie sous-caudée	TOC	NC	0 à 60 % de vie normale après tractotomie

(NC : Non connu)

Tableau 21 : Etude de Bridges et al. évaluant l'efficacité de la tractotomie sous-caudée dans le TOC

L'ensemble de ces cinq études décrites précédemment suggèrent que la tractotomie sous-caudée permet une amélioration clinique chez 50% à 75% des patients souffrant de TOC.

a.3.4/ L'efficacité thérapeutique de la leucotomie limbique dans le TOC

L'une des premières études portant sur l'évaluation de l'efficacité de cette technique chirurgicale dans le traitement du TOC est celle de Kelly et Mitchell-Heggs publiée en 1973. Au cours de cette étude, 16 patients souffrant de TOC ont subi une leucotomie limbique. Ces patients ont été suivis durant 17 mois. À l'issue de ce suivi, une amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs a été observée chez 14 de ces 16 patients. Un des 14 patients améliorés a vu des symptômes disparaître complètement. Ces résultats suggèrent que la leucotomie limbique présente une efficacité thérapeutique dans le TOC. (168)

Plus tard, en 2001, Sachdev et al. ont décrit le cas d'une femme de 37 ans souffrant d'un TOC résistant et invalidant remarquablement soulagée par une leucotomie orbitofrontale. Le suivi a été de trois ans et l'évaluation neuropsychologique postopératoire à 1 an n'a pas montré de dégradation. (169)

Ces résultats prometteurs ont été confirmés par une étude de Montoya et al. publiée en 2002. Au cours de cette étude, 15 patients souffrant de TOC résistant ont subi une leucotomie limbique. Le suivi postopératoire a été de 26 mois. À ce terme, seulement 12 patients ont été évalués et 5 d'entre eux ont été définis comme répondeurs sur la base du score la CGI. (170)

Les résultats de ces trois études suggèrent que la leucotomie limbique permet une amélioration clinique significative des symptômes obsessionnels compulsifs chez 50% à 75% des patients souffrant de TOC.

En 2004, une étude de Lopes et al. a comparé l'efficacité thérapeutique de la capsulotomie, de la cingulotomie, de la tractotomie sous-caudée et de la leucotomie limbique chez des patients souffrant de TOC. L'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs a été objectivée chez 56% à 100% des patients après capsulotomie, chez 27% à 57% des patients après cingulotomie, chez 33% à 75% après tractotomie sous-caudée et enfin chez 61% à 69% des patients après leucotomie limbique. (145)

a.4/ Les effets indésirables des techniques chirurgicales d'ablation

Les principaux effets secondaires décrits suite à la psychochirurgie lésionnelle sont les infections, les hémorragies, les crises d'épilepsie et la prise de poids. (148) Les effets indésirables observées après chacune des techniques ablatives au cours des différentes études citées précédemment seront décrits.

a.4.1/ Les complications de la capsulotomie

Kullberg et al. ont décrit la survenue d'un état confusionnel avec désorientation temporo-spatiale, surtout dans les 3 semaines après la capsulotomie, chez les huit patients avec TOC opérés. Un émoussement affectif avec inertie et apathie a été décrit chez cinq d'entre eux au cours des deux premières semaines suivant l'intervention. (148)

Dans l'étude de Herner et al., aucun décès directement imputable à la chirurgie n'a été rapporté. Les complications opératoires proprement dites ont été relativement rares. Un hématome intracérébral avec hémiparésie transitoire a été rapporté chez deux patients souffrant de TOC opérés. Un cas de sténose de l'aqueduc de Sylvius et quatre cas de comitialité ont été rapportés. (161)

Une étude de Nyman et Mindus, publiée en 1995, apporte des résultats intéressants concernant les performances réalisées lors du test de classement des cartes de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test), épreuve mettant en jeu le cortex préfrontal dorsolatéral. Sur les dix patients opérés, cinq souffraient d'un TOC. Trois d'entre eux (60%) ont montré une plus grande difficulté à changer de critères et effectuaient plus de persévérations 1 an après l'intervention chirurgicale. Une même altération des fonctions frontales intéressant les sphères cognitive et émotionnelle a été retrouvée chez sept (27%) des 26 patients opérés au terme de l'année de suivi postopératoire. (165)

D'autres chercheurs se sont intéressés au retentissement éventuel de la capsulotomie sur les traits de la personnalité. Non seulement il n'a pas été retrouvé de détérioration de la personnalité, évaluée au moyen de l'inventaire de personnalité d'Eysenck, sur la 1^{re} année de suivi postopératoire, mais on assiste au contraire à son amélioration progressive, voire à sa normalisation sur les 8 années de suivi postopératoire, en utilisant comme instrument d'évaluation de la personnalité la KSP (Karolinska Scales of Personality). (162,171)

La capsulotomie antérieure bilatérale peut être considérée comme une technique de psychochirurgie ablatrice exposant à peu de complications immédiates ou d'effets indésirables majeurs, encore que la survenue de signes d'un dysfonctionnement frontal soit clairement observée après quelques mois.

a.4.2/ Les complications de la cingulotomie

Les effets secondaires les plus fréquemment décrits après cingulotomie dans la revue de Greenberg et al. sont les céphalées, la fièvre et les nausées. Ces symptômes ont duré de 24 à 48 heures. Vertiges, confusion, rétention urinaire et crises d'épilepsie ont également été notés. La gravité de ces symptômes était généralement limitée mais ceux-ci pouvaient durer quelques semaines. Jenike et al. ont rapporté des hémipariés postopératoires chez moins de 1% des patients et des crises comitiales des 9% d'entre eux après la chirurgie. Un épisode maniaque franc est survenu chez un des 33 patients inclus dans l'étude. Mais encore, 4 des 33 patients sont décédés par suicide au cours des 13 années suivant la chirurgie. (148)

Dans l'étude de Kullberg et al., des complications neuropsychiques survenant au cours du premier mois après l'intervention ont été décrites, à type de confusion, d'émoussement affectif et d'apathie avec spontanéité motrice. Fodstad et al. ont décrit des modifications du tracé électroencéphalographique (EEG) disparaissant dans les 12 à 36 mois suivant la chirurgie, ainsi qu'une altération des performances mnésiques chez deux des 44 patients opérés. Dans l'étude de Ballantine et al., un hématome cérébral postopératoire avec hémipariés a été rapporté chez 0,3% des patients. Aucun décès directement imputable à la chirurgie n'a été rapporté, et aucune altération de l'intelligence, du comportement ou de la personnalité n'a été objectivée. Ballantine et al. ont rapporté une prévalence annuelle du suicide de 1%, mais ces patients décédés par suicide présentaient déjà des idées suicidaires avant la chirurgie. (161)

Dans l'étude de Dougherty, un des 44 patients a eu une crise d'épilepsie, un autre a eu une hydrocéphalie nécessitant une ventriculostomie, un autre a eu une apathie et deux autres ont eu des troubles de la mémoire. Un seul patient est décédé par suicide 6 ans après la chirurgie, mais il présentait une histoire de dépression majeure comorbide au TOC et de tentative de suicide. (166)

Par conséquent, la cingulotomie antérieure bilatérale semble être une technique neurochirurgicale sans risque majeur, avec une faible fréquence des complications et d'effets secondaires. Les fonctions cognitives sont certes altérées en postopératoire, mais le dysfonctionnement observé semble plutôt transitoire.

a.4.3/ Les complications de la tractotomie sous-caudée

Ström-Olsen et al. ont apporté des informations essentielles sur les risques opératoires et les effets secondaires liés à la tractotomie sous-caudée. Bien qu'aucun décès n'ait été mentionné dans les jours ou semaines qui ont suivi l'intervention chirurgicale, dix des 150 patients opérés pour troubles psychiatriques sévères avec handicap majeur sont décédés entre 2 et 10 mois après la chirurgie, trois par cardiopathie, deux de thrombose cérébrale, quatre de pneumopathie infectieuse, et le dernier par suicide. Dix-neuf autres patients sont également décédés, mais plus tardivement, dans les 1 à 6 ans qui ont suivi l'opération, dont neuf de maladies cardiovasculaires, deux de démence, deux de lésions malignes, et trois par pneumonie. Trois décès supplémentaires ont été rapportés, un par suicide et deux accidentellement. Cependant, aucun de ces décès rapportés n'est directement imputable à la tractotomie sous-caudée. D'autres effets secondaires ont été décrits dans l'étude de Ström-Olsen et al., notamment une fatigue et une profonde apathie dans les trois mois suivant l'intervention, une confusion mentale au cours du premier mois de suivi post opératoire, une prise de poids chez 13 des 150 patients opérés, des céphalées chez un patient et une perte de l'odorat chez un autre. Aucun cas d'incontinence urinaire ou fécale n'a été décrit. Sur le plan émotionnel et comportemental, des altérations retentissant de façon significative sur le fonctionnement social et familial des patients ont été rapportées chez 21 patients, à type d'irritabilité, de logorrhée et de volubilité. (154)

Göktepe et al. ont décrit une désinhibition transitoire après tractotomie sous-caudée, ainsi que des effets à long terme à type de modification de la personnalité modérée chez 6,7 % des patients et d'épilepsie chez 2,2 % des patients. Un seul décès directement imputable à l'intervention a été rapporté, par migration des bâtonnets d'Yttrium. (161)

Bridges et al. ont également décrit une désinhibition transitoire après l'intervention, ainsi que la survenue de crises comitiales chez 2,2% des patients opérés, encore que certains de ces patients souffraient déjà d'épilepsie avant l'intervention. (148)

La tractotomie sous-caudée semble être une intervention chirurgicale qui expose à peu de complications ou effets indésirables majeurs.

a.4.4/ Les complications de la leucotomie limbique

Dans l'étude de Kelly et Mitchel-Hegg a été rapportée la survenue chez un patient d'un processus infectieux sur le site de craniotomie, rapidement résolutif sous traitement adapté. De plus, il a été très souvent observé une période de confusion postopératoire d'une semaine ou plus après la leucotomie limbique. Un manque d'énergie a aussi été ressenti par huit patients opérés même après les 16 mois de suivi postopératoire. Incontinences urinaire et fécale ont été classiquement décrites dans les jours qui font suite à l'opération, mais ont eu tendance à disparaître ensuite. (168)

Les principaux effets secondaires de la leucotomie limbique décrits dans l'étude de Montoya et al. sont l'incontinence, la somnolence, l'apathie, la fièvre, les céphalées, l'agitation, la survenue de crises épileptiques et les troubles de la mémoire à court terme. Aucun effet néfaste de la leucotomie limbique sur les fonctions cognitives ou sur la personnalité n'a été rapporté. (170)

La leucotomie limbique s'avère donc être une technique chirurgicale aux complications somatiques souvent peu importantes et transitoires, et sans retentissement préjudiciable sur les fonctions exécutives et la personnalité.

L'étude de Lopes et al. publiée en 2004 réalise une synthèse des effets indésirables observées après les différentes techniques de psychochirurgie ablatrice pour TOC. Ces complications seront décrites dans le tableau suivant (145) :

Effet indésirable	Cingulotomie antérieure N = 297	Capsulotomie antérieure N = 91	Tractotomie sous-caudée N = 382	Leucotomie limbique N = 219
Crises convulsives	11	3	20	6
Hémorragies intracrâniennes	2	1	0	0
Infections centrales	0	0	0	1
Délire	1	8	5	4
Céphalées	3	4	0	Non connu
Vertiges	8	0	0	0
Insomnies	5	0	0	Non connu
Syndrome dépressif	0	0	0	Non connu
Manie/hypomanie	2	0	1	1
Psychose	0	0	0	1
Hallucinations visuelles	1	0	0	0
Dislocation de l'implant	0	0	1	0
Embolie gazeuse	1	0	0	0
Incontinence	1	0	0	Non connu
Rétention urinaire	8	0	0	1
Gain de poids	4	0	13	0
Fatigue	0	5	25	6
Tentative de suicide	0	0	20	7
Suicide	7	1	5	1
Décès non relié à la chirurgie	1	0	16	0
Décès relié à la chirurgie	0	0	1	0

Tableau 22 : Effets indésirables observés après les différentes techniques de psychochirurgie ablative pour TOC

Du fait de ces risques, la décision de la psychochirurgie lésionnelle repose sur des comités spécialisés. Elle est compassionnelle et accordée en fonction de la résistance du TOC à l'ensemble des traitements chimiques et psychothérapeutiques validés, seuls ou en association les uns avec les autres.

En conclusion, les techniques de psychochirurgie reposant sur une approche stéréotaxique et sur la réalisation de lésions irréversibles qui visent à détruire les connexions anatomiques et fonctionnelles existant entre certaines aires corticales comme le COF et le CCA, et les régions sous-corticales limbiques, qu'elles soient striatales ou thalamiques, ont montré des résultats favorables avec une amélioration clinique significative chez 40-60% des patients opérés, et des risques opératoires et postopératoires relativement faibles si ce n'est la survenue dans certains cas de complications neuropsychiques notables, traces d'un dysfonctionnement frontal parfaitement objectivé par les évaluations neuropsychologiques réalisées.

b) La psychochirurgie fonctionnelle : la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), une révolution thérapeutique dans le TOC

b.1/ Les principes et le déroulement de la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)

La Stimulation Cérébrale Profonde est une technique de psychochirurgie fonctionnelle initialement utilisée, depuis 1980, pour le traitement des formes sévères et résistantes de la maladie de Parkinson. Depuis, cette technique thérapeutique s'est montrée efficace dans plusieurs maladies, à savoir la dystonie, le tremblement essentiel, l'épilepsie et plus récemment la maladie de Gilles de la Tourette. (80,172) Son application dans le TOC est plus récente, remontant à la fin des années 1990. (172,173) En plus de son efficacité thérapeutique clairement démontrée dans le TOC sévère et résistant, la SCP offre l'avantage de sa réversibilité et du caractère parfaitement modulable des paramètres utilisés. Elle permet également d'accéder à des cibles cérébrales peu propices à la chirurgie lésionnelle. (149,150,174) Aujourd'hui, elle reste encore au stade expérimental dans le TOC, et est donc strictement encadrée par des protocoles de recherche répondant à des normes sanitaires et éthiques précises, et réservée à des patients sévères et résistants. (3,175)

La SCP consiste en l'implantation stéréotaxique d'électrodes souples dans des structures sous-corticales impliquées dans la physiopathologie du TOC. La SCP employée pour le traitement du TOC est voisine de celle utilisée pour le traitement de la maladie de Parkinson, à la cible près. Plusieurs cibles cérébrales ont été choisies dans le TOC, à savoir le bras antérieur de la capsule interne, le striatum ventral, le noyau sous-thalamique et le pédoncule thalamique inférieur (figure 6). Les électrodes mises en place sont tétrapolaires, leur extrémité étant constituée de quatre plots de stimulation de 1,5 millimètres espacés de 0,5 à 1,5 millimètres en fonction du type d'électrode utilisé. Elles autorisent différentes combinaisons de stimulation sur une distance variable en fonction de l'électrode utilisée. L'orifice d'entrée, la trajectoire et la cible cérébrale sont prédéterminés par l'IRM. L'utilisation de l'IRM et de logiciels d'imagerie stéréotaxique tridimensionnelle permet une analyse anatomique très détaillée et assure au geste rapidité, fiabilité et sécurité. (20,80,144,149,150,153,174,176)

Les microélectrodes sont introduites dans le cerveau jusqu'à leurs cibles lors d'une intervention neurochirurgicale qui peut nécessiter la participation active du patient. L'intervention est réalisée dans un service de neurochirurgie, sous anesthésie locale ou sous sédation intermittente, par simple trépano-ponction, après report des coordonnées et des angles sur le cadre stéréotaxique posé sur la tête du patient. Les électrodes sont implantées en une seule séance. Généralement, une électrode est placée dans chaque hémisphère pour une stimulation cérébrale bilatérale. Le contrôle de l'implantation finale de l'électrode de stimulation se fait en salle d'opération, à l'aide de clichés radiographiques effectués en condition stéréotaxique, ou quelques jours après l'implantation, par IRM ou TDM cérébrale. (80,144,149,150,153,174)

Une fois que la cible est atteinte par les extrémités des électrodes, ces dernières sont reliées par des câbles sous cutanés à une pile d'alimentation électrique ou stimulateur ressemblant à un pacemaker. La pile est mise en place sous anesthésie générale au niveau sous-claviculaire et les connexions sont tunnelisées en sous-cutané. Cette deuxième intervention est réalisée dans les jours qui suivent l'implantation des électrodes de stimulation. Un changement de pile est à prévoir tous les 5 à 7 ans. La pile va délivrer continuellement en courant électrique alternatif dont les caractéristiques, à savoir l'amplitude, la fréquence et la durée d'impulsion, ainsi que la localisation sont parfaitement ajustables et modulables par le médecin, au moyen d'un programmeur externe. Le réglage de ces paramètres de stimulation débute dès le lendemain de la mise en place de la pile. (80,144,149,150,153,174)

La modification de ces paramètres et leur rapport avec les symptômes obsessionnels compulsifs du patient constituent une étape majeure dans la SCP. Le délai d'action sur les symptômes varie de quelques minutes à plusieurs semaines dans le TOC, et les effets obtenus peuvent durer plusieurs mois. Bien que le mécanisme d'action de la SCP et ses effets exacts sur les structures cérébrales ne soient pas encore bien définis, il a été proposé que la SCP provoque une inhibition de l'activité neuronale au niveau de la région anatomique cérébrale ciblée, modifiant le fonctionnement de cette dernière et améliorant ainsi les symptômes obsessionnels compulsifs du patient. Plus le voltage de la stimulation serait élevé, plus l'effet serait étendu. (80,144,149,150,153,174) Une étude récente a mentionné le rôle du cortisol

dans le mécanisme d'action de la SCP en montrant une corrélation entre la modification du taux du cortisol libre urinaire et l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs chez les patients souffrant de TOC après la SCP. (177)

Le patient bénéficie avant, pendant et après la stimulation d'un encadrement pluridisciplinaire régulier, à la fois neurologique, neurochirurgical, psychiatrique et neuropsychologique. (80,144,149,150,153,174)

b.2/ L'efficacité thérapeutique de la SCP dans le TOC

En 2014, une revue de la littérature publiée par Kisely et al. a réalisé la synthèse de plusieurs études contrôlées et randomisées en double aveugle, incluant 44 patients au total, et évaluant l'efficacité de la SCP contre placebo dans le traitement du TOC. Une autre revue de la littérature publiée la même année par Hamani et al. a analysé et synthétisé les résultats de 7 études contrôlées et randomisées en double aveugle, comparant l'efficacité thérapeutique de la SCP à celle du placebo chez des patients souffrant de TOC. Ces deux revues suggèrent l'efficacité supérieure de la SCP bilatérale à celle du placebo dans l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs mesurée par la Y-BOCS. (178,179)

Les effets à long terme de la SCP sur la qualité de vie des patients souffrant de TOC ont été évalués dans une étude de Ooms et al., menée entre 2005 et 2011, et publiée en 2014. Cette étude a inclus 16 patients souffrant de TOC sévère et résistant, ayant reçu une SCP, et dont la qualité de vie a été mesurée avant et après la chirurgie grâce à la WHO Quality of Life Scale Brief Version. Les résultats obtenus suggèrent qu'en plus de permettre une amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs, la SCP présente une influence positive sur la perception des patients de leur qualité de vie sur les plans physique, psychologique, environnemental et global. (180)

En 2016, une revue de Naesström et al. a réalisé une synthèse de 18 études portant sur le traitement de 112 patients souffrant de TOC par SCP, sur six cibles anatomiques différentes. Les résultats de ces études suggèrent que la SCP est une technique de psychochirurgie efficace et très prometteuse dans le traitement des TOC sévères et résistants. (181)

Une autre revue de la littérature publiée en 2017 a synthétisé les résultats de diverses méta-analyses portant sur l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de la SCP dans l'épilepsie, le TOC et la maladie de Parkinson. Cette revue a également souligné l'efficacité de la SCP dans la réduction des symptômes obsessionnels compulsifs et des scores de la Y-BOCS. (182)

L'efficacité thérapeutique de la SCP de chacune des différentes cibles anatomiques a été évaluée et démontrée par de nombreuses études qui seront décrites dans les paragraphes suivants. (183–186)

b.2.1/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du bras antérieur de la capsule interne dans le TOC

L'une des premières études évaluant l'efficacité thérapeutique de la SCP dans le TOC a été publiée par Nuttin et al. en 1999. Au cours de cette étude, 4 patients souffrant de TOC résistant ont reçu une SCP du bras antérieur de la capsule interne, selon une procédure en double aveugle qui repose sur de courtes périodes de stimulation « on » et « off ». La technique a été efficace chez 3 patients sur 4, soit chez 75% des patients, avec un soulagement immédiat des symptômes obsessionnels compulsifs. De plus, ces effets ont été maintenus durant les 33 mois de suivi chez 2 des 3 patients répondeurs. (173)

En 2003, Anderson et Ahmed ont confirmé les résultats de Nuttin et al. en rapportant le cas d'un patient souffrant de TOC résistant dont les symptômes obsessionnels compulsifs ainsi que le fonctionnement psychosocial ont été significativement améliorés grâce à la SCP du bras antérieur de la capsule interne. Anderson et Ahmed ont décrit la SCP du bras antérieur de la capsule interne comme une technique neurochirurgicale efficace, réversible et sans danger pour le traitement du TOC résistant. (187)

Dans une étude de Gabriëls et al. publiée la même année, 3 patients souffrant de TOC ont subi une SCP du bras antérieur de la capsule interne. Une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs a été objectivée chez 2 de ces 3 patients, avec une diminution du score initial de la Y-BOCS de 12 et 23 points. (188)

Dans une autre étude publiée en 2003 par Cosyns et al., 8 patients souffrant de TOC ont subi une SCP du bras antérieur de la capsule interne. Une amélioration clinique significative a été mise en évidence chez 3 des 4 premiers patients opérés. (189)

Toujours en 2003, Nuttin et al. ont publié une étude au cours de laquelle 6 patients souffrant de TOC sévère et résistant ont été randomisés pour recevoir (n=4) ou non (n=2) une SCP du bras antérieur de la capsule interne. Une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs selon la Y-BOCS a été objectivée dans le groupe SCP, 21 mois après la chirurgie. De plus, une modification du fonctionnement cérébral de la région cible a été mise en évidence après l'intervention, grâce à l'IRM fonctionnelle et à la TEP. (190)

Ces résultats prometteurs ont été appuyés par Abelson et al. dans une étude publiée en 2005, au cours de laquelle ils ont décrit des effets favorables de la SCP du bras antérieur de la capsule interne chez un des quatre patients opérés dans une étude en double aveugle avec stimulation «on» et «off». Une diminution de plus de 50% de l'intensité des symptômes obsessionnels compulsifs sur la Y-BOCS, en confrontant les périodes «on» et «off» de stimulation, a été rapportée chez ce patient. Cette amélioration clinique est restée stable durant les 23 mois du suivi. Un deuxième patient de l'étude a répondu à la SCP du bras antérieur de la capsule interne, avec une réduction de plus de 35% du score initial de la Y-BOCS, mais uniquement durant la phase ouverte du protocole expérimental et après 11 mois de stimulation chronique. (191)

L'ensemble de ces études suggèrent que la SCP du bras antérieur de la capsule interne est une technique de psychochirurgie fonctionnelle efficace, réversible et sans danger pour les patients souffrant de TOC sévères résistants, et que chez ces patients, elle représente une alternative intéressante à la psychochirurgie lésionnelle.

b.2.2/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du striatum ventral

L'efficacité thérapeutique de la SCP de la partie ventrale de la capsule interne et du striatum ventral adjacent (VC/VS) dans le TOC a été évaluée dans une étude de Greenberg et al. publiée en 2006. Au cours de cette étude, 10 patients souffrant de TOC sévère et résistant ont reçu une SCP du VC/VS. Seulement 8 d'entre eux ont été suivis durant 36 mois après la chirurgie. A l'issue de ces 36 mois, le score moyen de la Y-BOCS chez les 8 patients suivis a

diminué de 36,6+/-0,6 à 22,3+/-2,1. De plus, 4 de ces 8 patients ont satisfait au critère de réponse complète au traitement, avec une diminution d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS, et 2 autres patients ont répondu partiellement, avec une diminution du score initial de la Y-BOCS comprise entre 25 et 35%. (192)

Une revue de Greenberg et al. publiée en 2008 a fait une synthèse de différentes études menées à l'échelle internationale et évaluant l'efficacité de la SCP de VC/VS dans le TOC. Les résultats à long terme de l'ensemble de ces études suggèrent que cette intervention neurochirurgicale permet une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs chez deux tiers des patients. De plus, le geste a été généralement bien toléré par les patients et les effets indésirables causés ont été le plus souvent transitoires. (193)

Le striatum ventral a également été ciblé de façon plus spécifique. Dans l'étude de Sturm et al. publiée en 2003, 4 patients souffrant de TOC sévère et d'autres troubles anxieux ont reçu une SCP du noyau accumbens. Le noyau accumbens représente la partie la plus ventrale et médiane du noyau caudé. Une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs a été objectivée chez 3 des 4 patients opérés, soit chez 75% des patients, durant les 24 à 30 mois de suivi postopératoire. (194) Ces résultats prometteurs ont été confirmé par l'étude d'Aouizerate et al. publiée en 2004, qui a montré une diminution significative du score de la Y-BOCS 12 mois après la SCP de la partie ventrale du noyau caudé. Aucune altération du fonctionnement neuropsychologique n'a été rapportée dans ces deux études, suggérant que la SCP de la partie ventrale du noyau caudé est une stratégie prometteuse dans le traitement du TOC sévère et résistant. En effet, ces données permettent de conforter le rôle des boucles fronto-sous-corticales mettant en jeu le striatum ventral dans la production des symptômes obsessionnels compulsifs. Cette région sous-corticale pourrait représenter une cible de choix pour traiter par SCP les TOC sévères et rebelles aux traitements usuels. (195,196)

Ces données ont été confirmées par ceux d'une étude de Massina et al. publiée en 2016. Au cours de cette étude, 8 patients souffrant de TOC chronique sévère et résistant ont reçu, entre 2009 et 2014, une SCP du noyau accumbens (n=4) ou du noyau du lit de la strie terminale (BNST) (n=4). A l'issue des 9 mois de suivi post opératoire, une amélioration significative des symptômes obsessionnels compulsifs a été objectivée chez 5 de ces 9 patients. (197)

b.2.3/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du noyau sous-thalamique dans le TOC

Le noyau sous-thalamique (NST) est une région cérébrale dont l'implication dans la genèse des symptômes obsessionnels compulsifs a été clairement mise en évidence. (198) Le mécanisme d'action de la SCP du NST dans le TOC serait expliqué par un phénomène d'inhibition motrice. (199) Le choix de cette zone cérébrale comme cible de la SCP a été évaluée par de nombreuses études. En 2002, Mallet et al. ont rapporté chez deux patients traités par SCP du NST pour leur symptômes Parkinsoniens, une diminution de plus 60% de score de la Y-BOCS d'un TOC comorbide. Cette régression des symptômes a été observée dans les deux semaines qui ont suivi l'application de la stimulation. (200)

Deux années plus tard, Fontaine et al. ont rapporté le cas d'un patient souffrant de TOC sévère associé à une maladie de Parkinson, et chez lequel la SCP bilatérale du noyau sous-thalamique a été efficace sur les 2 pathologies. Les effets sont restés stables sur toute la période de suivi qui a duré une année. (201)

L'efficacité thérapeutique de la SCP bilatérale du NST a ensuite été évaluée dans une étude multicentrique en cross-over publiée par Mallet et al. en 2008. Au cours de cette étude, 8 patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir une SCP effective du noyau sous-thalamique suivie d'une fausse stimulation, et 8 autres pour recevoir une fausse stimulation suivie d'une SCP effective du noyau sous-thalamique. Cette étude a montré que les scores de la Y-BOCS ont été significativement plus bas après la SCP effective du noyau sous-thalamique, par rapport à ceux mesurés après la fausse stimulation. De plus, une amélioration de plus de 30% du score moyen de la Y-BOCS a été objectivée après la SCP effective du noyau sous-thalamique, et 75% des patients ont satisfait au critère de réponse complète avec une diminution d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS. Plusieurs effets indésirables ont été rapportés dans cette étude. (202)

En 2009, dans le cadre d'un protocole multicentrique randomisé en cross-over et en double aveugle, l'efficacité thérapeutique de la SCP du noyau sous-thalamique a encore une fois été évaluée chez 17 patients présentant des TOC sévères et résistants aux thérapeutiques usuelles. Les résultats de cette étude ont confirmé l'efficacité de la stimulation bilatérale de la

partie antéro-médiane du NST dans cette indication. Ils ont cependant montré que cette technique présente un risque substantiel d'effets secondaires, pour la plupart réversibles. (203)

En 2013, une autre étude publiée par Chabardès et al. a montré que la SCP du NST a permis une amélioration des scores de la Y-BOCS de 50 à 57% chez des patients souffrant de TOC résistant. Les effets secondaires rapportés dans cette étude ont été voltage-dépendants. (204)

Les résultats de ces différentes études suggèrent que la SCP du noyau sous-thalamique permet une amélioration clinique significative chez les patients souffrant de TOC sévères et résistants, mais que cette technique est associée à un risque non négligeable d'effets indésirables majeurs.

b.2.4/ L'efficacité thérapeutique de la SCP du pédoncule thalamique inférieur dans le TOC

La cible du pédoncule thalamique inférieur, beaucoup plus marginale, vise à moduler l'activité des faisceaux qui relient le thalamus au cortex fronto-orbitaire. Une étude mexicaine, menée par F. Jiménez-Ponce entre 2003 et 2007, et publiée en 2009, a montré chez cinq patients, une réponse complète à la SCP du pédoncule thalamique inférieur, avec un score moyen de la Y-BOCS qui est passé de 35 à 18 au bout d'un an, tandis que le fonctionnement global moyen s'est accru de 20 à 70 %. Les auteurs n'ont rapporté aucune complication. (205)

Dans une autre étude publiée par Jiménez et al. en 2013, une diminution moyenne du score de la Y-BOCS de 51% a été objectivée chez 5 patients souffrant de TOC sévère et résistant après une SCP du pédoncule thalamique inférieur. (206)

Ces deux études mettent en avant l'efficacité thérapeutique de la SCP du pédoncule thalamique inférieur dans les TOC résistants.

b.3/ Les effets indésirables de la SCP

b.3.1/ Les complications préopératoires de la SCP

L'utilisation d'IRM chez les patients porteurs de stimulateurs centraux peut se révéler dangereuse lorsque la bobine de l'IRM implique l'ensemble de la boucle de stimulation. Les risques sont ceux de l'augmentation de la température, des interactions avec les champs électromagnétiques, et de l'induction de circuits électriques. (209) La fermeture accidentelle du dispositif par une source magnétique a été décrite chez un patient porteur d'électrodes de SCP au niveau du noyau sous-thalamique. Ce patient a eu des lésions cérébrales permanentes et un état végétatif secondairement à une diathermie par radiofréquence pour un problème dentaire. (210) Les explorations électrophysiologiques peuvent déclencher des hémorragies et des hématomes intracérébraux. L'indication de ce type de chirurgie doit donc peser le bénéfice de la stimulation avec les risques de la stéréotaxie, en relation avec le nombre d'électrodes implantées.

b.3.2/ Les complications postopératoires de la SCP

Bien que la SCP soit une technique neurochirurgicale réversible et peu invasive, cette procédure peut entraîner de nombreuses complications et effets secondaires, dont certains sont irréversibles. (211) Une revue de Hariz publiée en 2002, a énuméré les complications potentielles de la SCP tout au long de la procédure, de la sélection du patient à la période postopératoire. Bien que les complications peropératoires telles que la paralysie et l'hématome soient rares, d'autres complications sérieuses liées au dispositif, telles que la dislocation des électrodes, les cassures, les infections ou l'érosion de la peau en regard du générateur, ne sont pas rares. Les complications ou les effets secondaires résultant de la stimulation chronique semblent être les plus courants. Chaque membre de l'équipe chirurgicale, y compris le neurologue traitant, joue donc un rôle important dans la prévention de telles complications. (212)

Dans la première étude de Nuttin et al. en 1999, les paramètres de stimulation utilisés et la haute amplitude du courant délivré ont provoqué la survenue de céphalées durant dix secondes chez un des patients après l'application de la stimulation. Aucun effet délétère sur les fonctions cognitives et la personnalité n'a cependant été mis en évidence après un an de stimulation. (173)

Dans les études de Gabriëls, Cosyns et Nuttin publiées en 2003, la chirurgie n'a pas causé d'effets secondaires significatifs, et aucun effet indésirable sur les fonctions cognitives et la personnalité n'a été rapporté. Les principaux effets indésirables ont consisté en la survenue de gain de poids, d'incontinence urinaire transitoire, de fatigue chronique, de troubles de la mémoire, de maladresse, d'impulsivité et d'agressivité, de désinhibition cognitive et comportementale, de diminution de l'émotivité et de sensations olfactives anormales transitoires. Une perte de poids a été rapportée chez un seul patient. L'ensemble de ces effets secondaires ont été transitoires et réversibles. (188–190)

Dans l'étude de Greenberg et al. évaluant l'efficacité de la SCP du VC/VS et publiée en 2006, certaines complications somatiques ont été rapportées, dont la survenue d'un hématome sous-cortical sans retentissement clinique chez un patient, d'une crise comitiale généralisée tonico-clonique durant l'intervention chirurgicale chez un autre, et d'une infection superficielle d'évolution favorable sous antibiothérapie adaptée chez un troisième patient. Par ailleurs, des symptômes hypomaniaques transitoires et une aggravation de la dépression et du TOC causé par l'interruption de la stimulation due à l'épuisement de la batterie de la pile de stimulation ont été rapportés chez certains patients. Néanmoins, aucun effet néfaste sur le fonctionnement cognitif ou les traits de la personnalité n'a été mis en évidence dans cette étude. (192)

Dans les études de Strum et Aouizerate dans lesquelles le striatum ventral a été ciblé plus spécifiquement par la SCP, aucune altération du fonctionnement neuropsychologique n'a été rapportée, suggérant que cette région sous-corticale pourrait représenter une cible de choix pour traiter par SCP les TOC sévères et rebelles aux traitements usuels. (194,195)

En dépit de son efficacité clairement démontrée dans le TOC, la SCP du noyau sous-thalamique est associée à un risque non négligeable d'effets indésirables, dont la plupart sont réversibles, mais dont certains peuvent être sérieux. Quinze effets indésirables sérieux ont été rapportés dans l'étude de Mallet et al., incluant une hémorragie intracérébrale et deux infections. D'autres effets secondaires non significatifs ont été rapportés. (202,203)

Par ailleurs, en 2004, Piasecki et Jefferson ont évalué les complications psychiatriques au long cours de la SCP, dans une revue de littérature portant sur la SCP quelle qu'en soit la cible. Seules des séries de cas ont pu être identifiées. Des modifications de l'humeur de type manie ou dépression ont été décrites, secondairement à la mise en place d'une SCP pour traiter un TOC. D'autres complications neuropsychiatriques, telles que la diminution de la fluence verbale, des troubles de la mémoire, la survenue d'agoraphobie, ont été rapportées. Bien que peu de patients soient concernés, l'apparition de complications psychiatriques à distance constitue un champ d'investigation complémentaire et nécessaire afin de connaître le risque réel des patients candidats à la SCP. (213)

c) L'efficacité thérapeutique de la SCP comparée à celle de la psychochirurgie lésionnelle

Dans une étude de Suetens et al. publiée en 2014, 13 patients souffrant de TOC ont subi une capsulotomie et 16 autres ont subi une SCP. Les scores de la Y-BOCS de l'ensemble des patients ont été mesurés avant et après la chirurgie. Le fonctionnement métabolique cérébral des patients a également été analysé par TEP au FDG (fluoro-désoxy-glucose) avant et après chacune des interventions. Les résultats de cette étude suggèrent que les deux techniques neurochirurgicales permettent une amélioration clinique équivalente des symptômes obsessionnels compulsifs, mesurée par la Y-BOCS, mais que la modification du fonctionnement métabolique cérébral est plus prononcée et plus étendue après la capsulotomie qu'après la SCP. (207)

Une revue de la littérature publiée en 2015 par Pepper et al. a réalisé une synthèse de 20 études portant sur 170 patients souffrant de TOC et traités soit par SCP soit par capsulotomie antérieure. Le but de ce travail a été de comparer l'efficacité thérapeutique des deux modalités neurochirurgicales dans le TOC. 62 patients ont subi une SCP du VC/VS ou du noyau accumbens, et 102 patients ont reçu une capsulotomie antérieure. Les scores Y-BOCS ont été mesurés avant et après la chirurgie chez l'ensemble des patients. La diminution moyenne du score de la Y-BOCS a été de 51% chez les patients traités par capsulotomie antérieure et de 40% chez les patients traités par SCP. De plus, un taux de rémission plus élevé a été observé chez les patients traités par capsulotomie antérieure, par rapport à celui rapporté chez ceux

traités par SCP. Aucune différence concernant les effets indésirables et les complications n'a été mise en évidence entre les deux techniques. Ces résultats suggèrent que les deux techniques sont efficaces dans le traitement du TOC, et que la préférabilité de la SCP à la chirurgie lésionnelle n'est pas due à son efficacité thérapeutique supérieure, mais à son caractère réversible et moins invasif qui la rend plus acceptable par les patients et les médecins. (208)

La SCP est une technique de psychochirurgie fonctionnelle qui semble produire des résultats de qualité chez les patients souffrant de TOC résistants, avec peu d'effets indésirables, et surtout une absence de retentissement sur les fonctions frontales. La SCP constitue donc une alternative thérapeutique intéressante, qui présente certes des effets secondaires, mais qui reste viable. Elle est préférable à la chirurgie lésionnelle du TOC résistant, dont les complications peuvent être parfois irréversibles. Elle présente comme avantages la réversibilité de ses effets et la possibilité d'ajuster les différents paramètres de stimulation. La SCP a récemment été validée et approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement des TOC sévères et résistants. Elle a également obtenu la marque Conformité Européenne (CE). (181,214) Des études plus poussées sont nécessaires pour aller plus loin avec cette méthode qui demeure une alternative compassionnelle pour les patients qui résistent aux traitements pharmacologiques et aux thérapies cognitives et comportementales, ou à la combinaison des deux. Cette technique de psychochirurgie fonctionnelle risque d'être rapidement dépassée par de nouvelles techniques de modulation cérébrale qui agissent sans ouvrir le crâne, comme la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS).

D) Les techniques non chirurgicales de neuromodulation cérébrale dans le TOC

Les techniques non chirurgicales de neuromodulation cérébrale dont l'efficacité thérapeutique dans le TOC a été testée ces dernières années sont la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS), la Stimulation Transcrânienne à Courant Direct ou Continu (tDCS) et l'Electro-convulsivothérapie (ECT). (215)

1/ La Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS)

a) Les principes de la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS)

La rTMS est une technique non chirurgicale de neuromodulation cérébrale qui présente l'avantage de ne pas être invasive. Elle a pour but d'inhiber le fonctionnement cortical par un courant électrique très bref à travers une bobine posée sur le crâne sur une région spécifique. Le passage du courant électrique très rapide le long de la bobine est capable de créer un champ électromagnétique qui traverse le crâne sans résistance et qui permet la modulation de l'activité des neurones. (4,37)

La découverte de la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS) remonte à 1985, lorsque Barker et al. ont développé un dispositif compact permettant la stimulation non invasive du cortex cérébral. Ce dispositif stimule directement le cortex cérébral en utilisant une méthode sans contact et non invasive. Il utilise une forte impulsion de courant électrique qui est envoyée à travers une bobine pour induire une impulsion de champ magnétique dans la zone cérébrale située sous la bobine. Cette impulsion a la capacité de dépolariiser les neurones locaux superficiels. Pour créer un effet plus durable sur ces neurones dépolariisés, l'application de cette stimulation doit être répétitive. L'amplitude et la direction de la modulation neuronale induite par la rTMS dépendent de facteurs extrinsèques tels que le seuil moteur, la fréquence et le nombre total de stimuli, ainsi que de facteurs intrinsèques tels que l'état fonctionnel du cortex. En effet, la rTMS à basse fréquence (0-5 Hz) entraîne une diminution de l'excitabilité neurale et du débit sanguin cérébral régional, par opposition à la rTMS à haute fréquence (5-20 Hz) qui augmente les deux. (216–219)

Les contre-indications absolues de la rTMS sont : la présence d'éclat métallique ou d'implant intracrânien (sauf les implants dentaires), les maladies épileptiques et le port de stimulateur ou de défibrillateur cardiaque implanté ou externe. (4,220)

b) L'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le TOC

Plusieurs études se sont penchées sur la possibilité de traiter le TOC par la rTMS. La première est celle de Greenberg et al. en 1997, au cours de laquelle 12 patients atteints de TOC ont été randomisés pour recevoir, à des jours différents, une rTMS du cortex préfrontal (CPF) droit, une rTMS du CPF gauche, et enfin une rTMS d'une région médio-occipitale, utilisée comme traitement de contrôle. Les symptômes obsessionnels compulsifs des patients ont été mesurés durant les 8 heures qui ont suivi la stimulation. Ces symptômes ont diminué de façon significative durant les 8 heures qui ont suivi la rTMS du CPF droit, alors qu'aucune amélioration significative des symptômes n'a été objectivée après la rTMS de la région médio-occipitale. Une réduction faible, non significative et de courte durée (30 minutes) des symptômes a été observée après la rTMS du CPF gauche. Ces résultats suggèrent l'efficacité de la rTMS du cortex préfrontal droit dans la modification des mécanismes préfrontaux dysfonctionnels impliqués dans le TOC. (221)

En 2011, une revue publiée par Blom et al. a réalisé une mise à jour concernant l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TOC. Pour cela, 10 études, dont celle de Greenberg et al., incluant 110 patients au total atteints de TOC et traités par TMS sur différentes cibles cérébrales, ont été analysées et synthétisées. Le déroulement de ces études ainsi que leurs résultats seront résumés dans le tableau suivant (222) :

Etudes	Groupes	Nombre de patients	Diagnostic	Traitement	Cible	Durée	Score moyen Y-BOCS pré-rTMS	Score moyen Y-BOCS post-rTMS
Greenberg et al. 1997 (221)	Traitement actif	12	TOC	rTMS 20 Hz/2 s/min	CPF droit ou gauche	1 séance de 20 min, mesure après 8h	-	Réduction significative
	Contrôle	12*	TOC	rTMS 20 Hz/2 s/min	Région médio-occipitale	1 séance de 20 min, mesure après 8h	-	Pas de réduction significative
Sachdev et al. 2001 (223)	Traitement actif	6	TOC résistant	rTMS 10Hz	CPF droit	10 séances de 2,5min en 2 semaines, mesure 4 semaines après la fin de la dernière séance	27,2	12,0
	Contrôle	6	TOC résistant	rTMS 10Hz	CPF gauche	10 séances de 2,5min en 2 semaines, mesure 4 semaines après la fin de la dernière séance	22,5	16,5
Alonso et al. 2001 (224)	Traitement actif	10	TOC	rTMS 1Hz	CPF DL droit	18 séances de 20 min en 10 semaines, mesure après 10 semaines	24,0	20,6
	Contrôle	8	TOC	Pseudo-stimulation	CPF DL droit	18 séances de 20 min en 10 semaines, mesure après 10 semaines	25,6	25,3

Mantovani et al. 2006 (225)	Traitement actif	10	TOC et ST	rTMS 1Hz	AMS	10 séances de 20 min en 2 semaines, mesure 2 semaines après la dernière séance	36,4	26,0
	Contrôle	-	-	-	-	-	-	-
Prasko et al. 2006 (226)	Traitement actif	15	TOC résistant aux IRS	rTMS 1Hz	CPRDL gauche	10 séances de 30 min en 2 semaines, mesure 2 semaines après la dernière séance	29,8	21,4
	Contrôle	15	TOC résistant aux IRS	Pseudo-stimulation	CPRDL gauche	10 séances de 30 min en 2 semaines, mesure 2 semaines après la dernière séance	23,4	16,9
Sachdev et al. 2007 (227)	Traitement actif	10	TOC	rTMS 10Hz	CPRDL gauche	10 séances de 2,5 min en 2 semaines, mesure directement après la dernière séance	26,0	20,0
	Contrôle	8	TOC	Pseudo-stimulation	CPRDL gauche	10 séances de 30 min en 2 semaines, mesure directement après la dernière séance	24,0	19,0
Ruffini et al. 2009 (228)	Traitement actif	16	TOC résistant à la pharmacothérapie	rTMS 1Hz	COF gauche	15 séances de 10 min en 3 semaines, mesure 12 semaines après la dernière séance	32,1	27,3
	Contrôle	7	TOC résistant à la pharmacothérapie	Pseudo-stimulation	COF gauche	15 séances de 10 min en 3 semaines, mesure 12 semaines après la dernière séance	31,4	29,6

Kang et al. 2009 (229)	Traitement actif	10	TOC résistant	rTMS 1Hz	CPFDL droit et AMS	14 séances de 10 min en 2 semaines, mesure 2 semaines après la dernière séance	26,5	23,6
	Contrôle	10	TOC résistant	Pseudo-stimulation	CPFDL droit et AMS	14 séances de 10 min en 2 semaines, mesure 2 semaines après la dernière séance	26,3	22,9
Mantovani et al. 2010 (230)	Traitement actif	9	TOC	rTMS 1Hz	AMS	20 séances de 20 min en 4 semaines, mesure directement après la dernière séance	26,0	19,4
	Contrôle	9	TOC	Pseudo-stimulation	AMS	20 séances de 20 min en 4 semaines, mesure directement après la dernière séance	26,7	23,5
Sarkhel et al. 2010 (231)	Traitement actif	21	TOC	rTMS 10Hz	CPFDL droit	10 séances de 2 min en 2 semaines, mesure après la dernière séance	25,7	Diminution de 5,0
	Contrôle	21	TOC	Pseudo-stimulation	CPFDL droit	10 séances de 2 min en 2 semaines, mesure après la dernière séance	23,6	Diminution de 5,0

(* : Les mêmes patients que ceux du groupe de traitement ; ST : Syndrome de Gilles de la Tourette)

Tableau 23 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la rTMS dans le TOC selon Blom et al.

D'après les résultats obtenus dans ces dix études, l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le TOC a seulement été démontrée dans les essais ouverts de Greenberg et al. (1997), de Sachdev et al. (2001) et de Mantovani et al. (2006). Cependant, aucune supériorité de la rTMS par rapport à la stimulation fictive des mêmes cibles cérébrales, en termes d'efficacité thérapeutique, n'a été objectivée dans les études randomisées et contrôlées contre pseudo-stimulation. (222)

En 2013, Berlim et al. ont publié une méta-analyse réalisée à partir de 10 études contrôlées et randomisées portant sur 282 patients atteints de TOC et traités par rTMS. Dans ces études, les taux de réponse au traitement ont été respectivement de 35% et 13% chez les patients traités par une rTMS active et ceux traités par une rTMS fictive. Ces résultats suggèrent l'efficacité nettement supérieure de la rTMS à la pseudo-stimulation utilisée comme traitement de contrôle, et montrent que la rTMS est un traitement efficace dans le TOC. De plus, d'après ces études, les zones cibles les plus prometteuses pour la stimulation semblent être le cortex orbitofrontal (COF) et l'aire motrice supplémentaire (AMS). (232)

En 2014, dans une étude contrôlée cross-over publiée par Nauczyciel et al., des patients souffrant de TOC ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit une rTMS du cortex orbitofrontal (COF) soit une pseudo-stimulation, utilisée comme traitement de contrôle. Une TEP a été réalisée chez certains patients après le traitement. Au 7^{ème} jour de stimulation, la diminution moyenne du score initial de la Y-BOCS a été significativement plus élevée après rTMS du COF qu'après pseudo-stimulation. De plus, la TEP réalisée chez certains patients a montré que la rTMS du COF permet la diminution du métabolisme au niveau de cette région cérébrale. Ces résultats confirment ceux de la méta-analyse de Berlim et al. et suggèrent que le COF est une cible anatomique clef pour rTMS chez les patients atteints de TOC. (233)

Une autre étude contrôlée et randomisée, publiée la même année par Ma et al., a évalué l'efficacité thérapeutique de la rTMS bilatérale du cortex préfrontal dorsolatéral, guidée par α -électroencéphalogramme (α -EEG), dans le TOC. Dans cette étude, 49 patients ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit une α TMS du cortex préfrontal dorsolatéral (n=25), soit un traitement de contrôle (n=24). Chaque patient a reçu deux semaines de traitement, à raison d'une session par jour et de cinq jours par semaine. La diminution des scores de la Y-BOCS après les deux semaines de traitement et durant la semaine de suivi a été significativement plus élevée dans le groupe α TMS que dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent que la α TMS du cortex préfrontal dorsolatéral est une technique efficace dans le traitement du TOC. (234)

Une revue publiée par Saba et al. en 2015 reprend les résultats de plusieurs études évaluant l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TOC. Ces résultats suggèrent que le cortex orbitofrontal (COF) et l'aire motrice supplémentaire (AMS) constituent les cibles de la rTMS permettant d'obtenir les meilleurs résultats en termes d'efficacité thérapeutique dans le TOC, comparés à la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral. (235)

La même année, Haghghi et al. ont publié une étude contrôlée en cross over et randomisée en simple aveugle dans laquelle ils évaluent l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le TOC résistant. Pour cela, 21 patients souffrant de TOC résistant aux traitements usuels ont été randomisés en simple aveugle pour recevoir soit une rTMS suivie d'une stimulation fictive utilisée comme traitement de contrôle, soit une stimulation fictive suivie d'une rTMS. Les patients ont reçu 4 semaines de traitement à raison de 5 séances de 50 minutes par semaine. La diminution de la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs après rTMS a été significativement supérieure à celle observée après stimulation fictive. De plus, une réponse totale ou partielle au traitement a été objectivée après rTMS, alors qu'aucun patient n'a satisfait à ce critère après stimulation fictive. Ces résultats suggèrent l'efficacité de la rTMS dans le traitement des cas de TOC rebelles aux traitements classiques.(236)

En 2016, une étude multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo, publiée par Hawken et al., a confirmé que l'aire motrice supplémentaire (AMS) représente une cible anatomique de choix pour la rTMS chez les patients souffrant de TOC. Au cours de cette étude, 22 patients atteints de TOC ont été randomisés pour recevoir soit une rTMS bilatérale à basse fréquence au niveau de l'AMS (n=10), soit le placebo (n=12), durant 6 semaines. Le score de la Y-BOCS a été mesuré avant le traitement, après le premier jour, à la 2^{ème}, à la 4^{ème} et à la 6^{ème} semaine, puis 2 semaines et 6 semaines après la dernière séance. Ces mesures ont montré que la diminution du score de la Y-BOCS a été significativement plus élevée dans le groupe rTMS de l'AMS par rapport au groupe placebo, et que cet effet a été maintenu durant les 6 semaines de suivi. (237) Ce résultat a été controversé par celui d'une autre étude contrôlée publiée la même année par Pelissolo et al. Au cours de cette étude, 40 patients atteints de TOC résistant au traitement pharmacologique ont été randomisés en double aveugle pour recevoir soit une TMS à basse fréquence de l'AMS, soit une pseudo-

stimulation utilisée comme traitement de contrôle, durant 4 semaines. Contrairement à ce qui a été observé dans l'étude précédente, aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'amélioration des scores de la Y-BOCS n'a été objectivée. (238)

Durant la même année, dans une étude contrôlée et randomisée en double aveugle d'Elbeh et al., l'impact de différentes fréquences de rTMS du CPFDL droit a été évalué. Pour cela, 45 patients atteints de TOC ont été répartis au hasard dans 3 groupes distincts : le groupe 1 a reçu une rTMS à 1Hz, le groupe 2 a reçu une rTMS à 10Hz et le groupe 3 qui est un groupe de contrôle a reçu une stimulation fictive. Les patients ont reçu 10 séances de stimulation et les scores de la Y-BOCS et de la CGI-I ont été mesurés avant la stimulation, directement après la dernière séance et trois mois plus tard. Les résultats ont montré que l'amélioration clinique selon la Y-BOCS et la CGI-I a été significativement plus importante dans le groupe 1 traité par rTMS à 1Hz, par rapport aux groupes 2 et 3 traités respectivement par rTMS à 10Hz et par pseudo-stimulation. On peut donc en déduire que la rTMS à basse fréquence (1Hz) du CPFDL droit constitue un traitement prometteur pour le TOC, et que son efficacité thérapeutique est supérieure à celle de la rTMS à haute fréquence (10Hz). (239)

Toujours en 2016, une étude contrôlée en cross over et randomisée en simple aveugle, publiée par Shayganfard et al., a évalué l'efficacité de la rTMS dans l'amélioration à la fois des symptômes obsessionnels compulsifs et des fonctions exécutives des patients atteints de TOC. Pour cela, 10 patients ont été randomisés en simple aveugle pour recevoir soit une rTMS suivie d'une stimulation fictive utilisée comme traitement de contrôle, soit une stimulation fictive suivie d'une rTMS. Les résultats de cette étude confirment ceux des études précédentes suggérant l'efficacité thérapeutique de la rTMS sur les symptômes obsessionnels compulsifs en montrant une efficacité supérieure de la rTMS à celle du traitement de contrôle. Néanmoins, aucune supériorité de la rTMS à celle du traitement de contrôle n'a été objectivée en termes d'efficacité thérapeutique sur les fonctions exécutives, mesurées par le test de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test). (240) Cette dernière donnée a été controversée par les résultats d'une autre étude publiée la même année par Jahangard et al. Cette étude a inclus 10 patients souffrant de TOC selon le même protocole et a montré qu'après la rTMS, les fonctions cognitives s'améliorent parallèlement à l'amélioration des symptômes obsessionnels

compulsifs, ce qui n'a pas été observé après la stimulation fictive utilisée comme traitement de contrôle. (241)

Dans une méta-analyse récente, publiée en 2017 par Zhou et al., 20 études contrôlées incluant 791 patients atteints de TOC au total, ont été analysées et synthétisées dans le but d'évaluer l'efficacité thérapeutique à court terme de la rTMS dans le TOC. Les cibles de la TMS dans ces études ont été l'AMS, le CPFDL droit, le CPFDL gauche et le CPFDL bilatéral. Ces études ont montré que l'efficacité thérapeutique à court terme de la rTMS est significativement supérieure à celle de la pseudo-stimulation utilisée comme traitement de contrôle. De plus, elles ont mis en évidence que les facteurs potentiels qui modifient la réponse au traitement sont la cible anatomique de la rTMS, la fréquence et l'intensité de la stimulation. (242)

c) Les effets indésirables de la rTMS

La rTMS est une technique de neuromodulation cérébrale relativement bien tolérée par les patients. Elle est considérée comme non invasive et sans danger. Bien qu'extrêmement rare, l'effet indésirable aigu le plus grave causé par la rTMS est l'induction de crises d'épilepsie. La probabilité d'avoir une crise pendant la rTMS à haute fréquence est plus élevée que pendant la rTMS à basse fréquence. D'autres effets secondaires ont rarement été rapportés comprenant des céphalées, une douleur localisée, des paresthésies, une altération de l'audition, des symptômes d'hypomanie et une modification des taux sanguins de TSH et de lactates. Ce dernier effet a seulement été observé après rTMS à haute fréquence. (220)

Dans les études décrites dans la revue de Blom et al., les patients traités par rTMS à basse fréquence ont parfois signalé la survenue de maux de tête ou de douleurs localisées au cuir chevelu. Chez les patients traités par rTMS à haute fréquence, les effets secondaires ont été plus fréquents, comprenant des céphalées, une douleur localisée au cuir chevelu, une stimulation du nerf facial et un évanouissement. Aucun de ces effets secondaires ne s'est maintenu plus de 4 semaines après la stimulation, et aucun effet indésirable grave, tel que des crises d'épilepsie ou des troubles de la mémoire ou de la cognition, n'a été rapporté. (222)

La rTMS ne présente pas de véritable danger pour les patients et apparaît donc comme une méthode prometteuse, facile à appliquer aux cas rebelles aux traitements habituels, et justifie donc des recherches plus poussées. Elle devrait prendre progressivement une place plus importante dans l'arsenal thérapeutique du TOC, et donner lieu dans les prochaines années à des études contrôlées sur de larges échantillons de TOC, de différents types, pour préciser ses indications et ses limites.

2/ La Stimulation Transcrânienne à Courant Direct ou Continu (tDCS) : Principes et efficacité thérapeutique dans le TOC

La Stimulation Transcrânienne à Courant Direct ou Continu (tDCS) est une technique non invasive de neuromodulation cérébrale qui consiste à appliquer un courant électrique direct à travers deux électrodes relativement grandes et de polarité différente : la cathode et l'anode. Ce courant est capable de pénétrer dans le crâne du patient et d'atteindre le cortex cérébral, modifiant ainsi le potentiel de repos de la membrane neuronale et modulant les seuils de décharge neuronale. Ainsi, la tDCS module l'excitabilité corticale au niveau de la région cérébrale cible, sans induire de potentiel d'action, contrairement à la rTMS. Cette technique a montré des résultats prometteurs dans le traitement de la dépression et de la schizophrénie, avec un niveau d'innocuité et de tolérabilité favorable. (243–248)

Plusieurs études se sont penchées sur l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de la tDCS dans le TOC. En 2015, Narayanaswamy et al. ont rapporté une amélioration de 40% des symptômes obsessionnels compulsifs après 20 séances de tDCS chez deux patients atteints de TOC et dont le traitement par ISRS n'a apporté aucun résultat. (249) Ensuite, dans une étude ouverte publiée par Bation et al. en 2016, 8 patients souffrant de TOC résistant ont reçu 10 séances de tDCS à 2mA. Une réponse partielle au traitement a été obtenue chez 5 de ces 8 patients, avec une réduction d'au moins 25% du score initial de la Y-BOCS, et une réponse complète a été objectivée chez 3 d'entre eux, avec une diminution d'au moins 35% du score initial de la Y-BOCS. (250) Ces données suggèrent que la DCS est une technique efficace dans le traitement du TOC résistant.

La même année, Silva et al. ont publié une étude randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo, au cours de laquelle 44 patients atteints de TOC ont été répartis au hasard dans deux groupes distincts. Le groupe 1 a reçu 20 séances de 30 minutes de tDCS à 2mA, à raison d'une séance par jour. Le groupe 2 a reçu une pseudo-stimulation utilisée comme traitement de contrôle. Après 4 semaines de traitement, la diminution des scores de la Y-BOCS a été significativement plus élevée dans le groupe tDCS par rapport au groupe de contrôle. De plus, le traitement a été bien toléré par l'ensemble des patients. Ces résultats appuient ceux des études précédentes et suggèrent l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de la tDCS dans le TOC. (243)

Dans une étude récente de Najafi et al. publiée en 2017, 42 patients atteints de TOC résistant aux traitements usuels ont reçu 15 séances de 30 minutes de tDCS, à raison d'une séance par jour. Les scores Y-BOCS des patients ont été mesurés à la 1^{ère}, à la 5^{ème}, à la 10^{ème} et à la 15^{ème} séance ainsi qu'à la fin du 1^{er} et du 3^{ème} mois de suivi post-thérapeutique. Les résultats obtenus ont été spectaculaires. En effet, le score moyen de la Y-BOCS de l'ensemble des patients est passé de 29 à la 1^{ère} séance, à 10 à la 15^{ème} séance puis à 6,5 à la fin du 3^{ème} mois de suivi. Ces données confirment l'efficacité de la tDCS dans le traitement des cas de TOC rebelles aux traitements classiques, et montrent que cette technique peut être une alternative thérapeutique intéressante dans le TOC, non invasive et sans danger pour les patients. (251)

Si l'efficacité et la tolérabilité de la DCS dans le TOC semble évidente, le montage optimal des électrodes est discuté. Une revue systématique publiée en 2015 par Senço et al. a mis en avant la cible de l'aire motrice supplémentaire (AMS) comme étant la position de la cathode permettant d'obtenir les meilleurs résultats en termes d'efficacité thérapeutique dans le TOC, avec l'anode en position extra-céphalique. Ce montage permettrait de stimuler le plus grand nombre de régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie du TOC. (252) Mais encore, ce montage n'est pas le seul à avoir montré son efficacité dans la tDCS pour TOC. Toujours en 2015, Mondino et al. ont rapporté le cas d'un patient atteint de TOC dont la tDCS avec la cathode placée au niveau du COF gauche et l'anode placée au niveau de la région occipitale controlatérale, a donné de bons résultats. En effet, une réponse partielle au traitement a été objectivée, avec une diminution de 26% du score initial de la Y-BOCS. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Ce résultat suggère que la tDCS appliquée sur le cortex orbitofrontal est une technique efficace et bien tolérée dans le traitement du TOC. (253)

3/ L'Electro-convulsivothérapie (ECT) : Principes et efficacité thérapeutique dans le TOC

L'électro-convulsivothérapie (ECT) est une technique non chirurgicale de neuromodulation cérébrale découverte au début des années 1930 par Cerletti et Bini. Anciennement appelée sismothérapie, l'ECT consiste à délivrer un courant électrique d'intensité variable sur le cuir chevelu du patient, au moyen de deux électrodes placées sur les tempes de ce dernier, afin de déclencher une crise d'épilepsie. L'ECT est pratiquée en plusieurs séances et sous anesthésie générale. Cette technique, dont le mécanisme d'action est actuellement peu défini, a montré son efficacité dans le traitement de plusieurs pathologies psychiatriques, notamment dans les formes sévères de dépression. (254)

En 2015, dans une revue systématique publiée par Fontenelle et al., les résultats de 50 études incluant 279 patients au total et évaluant l'efficacité thérapeutique de l'ECT dans le TOC, ont été analysés et synthétisés. Bien que plus de 60% des patients inclus dans ces études ont répondu positivement au traitement par l'ECT, l'efficacité thérapeutique de l'ECT dans le TOC n'a pas pu être clairement démontrée. La plupart des articles constituant la base de cette revue ont consisté en des rapports de cas ou des séries de cas et aucun n'a porté sur une étude contrôlée et randomisée. De plus, parmi les patients améliorés par l'ECT, plus du tiers a connu une rechute avec une aggravation des symptômes obsessionnels compulsifs dans les mois qui ont suivi le traitement. (255)

Les preuves appuyant l'efficacité de l'utilisation de l'électro-convulsivothérapie (ECT) dans le TOC sont actuellement limitées en raison de la faiblesse des échantillons utilisés dans les différentes études, et des failles dans leur conception, en plus de l'absence d'essais contrôlés en aveugle démontrant cette efficacité. L'Institut National Britannique de la Santé et de l'Excellence Clinique (NICE) et l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) ont conclu que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'ECT dans le traitement du TOC, compte tenu des risques potentiels associés. (37,256) L'ECT n'aurait de place dans le traitement TOC qu'en cas de dépression ou de psychose comorbide. (215) Elle présenterait en plus de cela des effets indésirables dont la perte de la mémoire est le plus fréquent. (183)



Conclusion

V- CONCLUSION

La prise en charge du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) a clairement bénéficié ces dernières années de l'apport de nouveaux traitements à la fois pharmacologiques, psychothérapeutiques, neurochirurgicaux ou de neuromodulation non chirurgicale, dont l'efficacité a été prouvée par de multiples travaux de recherche. En effet, les thérapies cognitives et comportementales classiques du TOC ont vu leurs techniques et leurs applications changer grâce à l'avènement des nouvelles techniques neurocomportementales, de la Thérapie Basée sur les Inférences, de la Thérapie Basée sur la Pleine Conscience et de l'EMDR, mais aussi grâce à l'automatisation et à l'informatisation du suivi des patients. Le traitement pharmacologique du TOC a lui aussi bénéficié, à son tour, des derniers apports de la science. De nouvelles cibles pharmacologiques, autres que la sérotonine, ont alors été évaluées, notamment celle du glutamate qui semble particulièrement intéressante, et un certain nombre de molécules se sont montrées efficaces dans l'augmentation de l'effet thérapeutique des traitements classiques dans le TOC. Mais encore, la neurochirurgie a également révélé un grand bénéfice dans l'amélioration des symptômes obsessionnels compulsifs chez les patients atteints de TOC sévères et résistants. Des techniques de psychochirurgie lésionnelle ablatrice mais aussi fonctionnelle moins invasive ont prouvé leur efficacité dans le TOC, en particulier la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP). Enfin, d'autres techniques de neuromodulation cérébrale, non chirurgicales, ont été proposées dans le TOC, incluant la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS), la Stimulation Transcrânienne à Courant Direct (tDCS), ou encore l'Electro-convulsivothérapie (ECT). Il semble évident, d'après les nombreuses études et les différents rapports de cas décrits précédemment, que les techniques qui méritent le plus leur intégration dans l'arsenal thérapeutique du TOC et qui constituent certes des perspectives d'avenir très prometteuses dans le traitement du TOC sont la Stimulation Cérébrale Profonde, la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive et enfin la Stimulation Transcrânienne à Courant Direct. Ces trois techniques s'imposent par leur efficacité thérapeutique clairement démontrée, leur caractère peu invasif, leur innocuité et leur tolérabilité par les patients.



Résumés

RESUME

Titre : Nouveautés dans le traitement des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC)

Auteur : Madame Kenza TAZI

Mots-clés : Trouble Obsessionnel Compulsif - Nouveaux – Traitements

Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) est une pathologie psychiatrique fréquente caractérisée par l'association d'obsessions, qui sont des pensées, idées, ou images intrusives générant de l'anxiété, et de compulsions, qui correspondent à des comportements répétitifs ayant pour but de neutraliser l'anxiété générée par les obsessions. Si les thérapies classiques du TOC, représentées par les antidépresseurs sérotoninergiques et par les thérapies cognitives et comportementales, ont clairement prouvé leur efficacité, une proportion non négligeable de patients (25-30%) reste symptomatique malgré un traitement bien conduit. Ces cas rebelles ont poussé de nombreux travaux de recherche à se focaliser ces dernières années sur la possibilité de traiter le TOC par de nouvelles techniques à la fois pharmacologiques, psychothérapeutiques, neurochirurgicales ou de neuromodulation non chirurgicale. Plusieurs techniques ont montré leur efficacité. Certaines ont été validées et d'autres sont toujours à l'étude. En effet, la psychothérapie du TOC a connu l'avènement des nouvelles techniques neurocomportementales et des thérapies basées sur les inférences et sur la pleine conscience. De nouvelles molécules ont aussi révélé leur efficacité dans l'augmentation de l'effet thérapeutique des traitements pharmacologiques classiques du TOC. Mais encore, la neurochirurgie a également montré un grand bénéfice dans les TOC résistants, grâce aux techniques lésionnelles ablatives, ou à une autre procédure moins invasive : la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP). Enfin, d'autres techniques non chirurgicales de neuromodulation cérébrale, telles que la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive (rTMS) ou encore la Stimulation Transcrânienne à Courant Direct (tDCS), ont été proposées dans le TOC.

SUMMARY AND KEYWORDS

Title : Novelty in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD)

Author: Mrs Kenza TAZI

Keywords : Obsessive-Compulsive Disorder - New – Treatments

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a common psychiatric disorder characterized by the association of obsessions and compulsions. Obsessions are intrusive thoughts, ideas, or images generating anxiety. Compulsions are repetitive behaviors or rituals to neutralize anxiety generated by obsessions. If conventional OCD therapies, represented by serotonergic antidepressants and cognitive behavioural therapy, have clearly proven their effectiveness, a significant proportion of patients (25-30%) remains symptomatic despite a well-led treatment. These rebel cases have led many research to focus, during the last years, on the possibility of treating OCD with new techniques that are both pharmacological, psychotherapeutic, neurosurgical or non-surgical neuromodulating techniques. Several techniques have shown their effectiveness. Some have been validated and others are still being studied. Indeed, the psychotherapy of OCD experienced the advent of new neurobehavioural therapies, inference based therapy and mindfulness based therapy. New molecules have also revealed their efficacy in increasing the therapeutic effects of conventional OCD pharmacological treatments. Furthermore, neurosurgery has also shown a great benefit in resistant OCD, thanks to ablative lesional techniques, or another less invasive procedure : Deep Brain Stimulation (DBS). Finally, other non-surgical techniques of neuromodulation, such as Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) or Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), have been proposed in Obsessive-Compulsive Disorder treatment.

الملخص

العنوان: المستجدات في علاج الوسواس القهري

الكاتبة: السيدة كنزة تازي

الكلمات الرئيسية: الوسواس القهري - علاج - جديد

الوسواس القهري مرض عقلي شائع يتميز بالهواجس و الدوافع. الهواجس هي أفكار أو صور اقتحامية تولد الفلق و الاضطراب و الدواع هي أفعال أو سلوكيات مترددة تسعى إلى إزالة الفلق الناتج عن الهواجس. إذا كانت العلاجات الكلاسيكية للوسواس القهري، التي تمثلها مضادات الإكتئاب و العلاجات المعرفية و السلوكية، قد أثبتت بوضوح فعاليتها و براعتها، فإن نسبة كبيرة، تقرب 25-30%، من المرضى لا تزال تعاني من أعراض المرض بالرغم من كون العلاج مقيد و متبع بطريقة جيدة. و قد أدت هذه الحالات المتمردة إلى بدل العديد من المجهودات البحثية، في السنوات الأخيرة، تركزت على إمكانية معالجة الوسواس القهري بتقنيات جديدة، سواء كانت دوائية أو نفسانية أو جراحية عصبية أو تحفيزية للدماغ. فإذا بمجموعة من التقنيات الجديدة تظهر فعاليتها في هذا لمجال. و قد تم التحقق من صحة بعضها التي حصلت على رخصة لإستخدامها من أجل معالجة الوسواس القهري، كما لا يزال البعض الآخر على قيد الدراسة. شهد العلاج النفسي الكلاسيكي للوسواس القهري ظهور تقنيات جديدة تقوم على أساس النظرية السلوكية العصبية أو على أساس مبدأ الاستنتاجات و الاستدلالات الخاطئة أو على أساس الوعي الكامل. كما كشفت أدوية جديدة فعاليتها في زيادة التأثير العلاجي للعلاجات الدوائية التقليدية للوسواس القهري. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت جراحة المخ و الأعصاب فائدة كبيرة في مقاومة أعراض الوسواس القهري، بفضل تقنيات تلجأ إلى فتح الدماغ أو تقنيات أخرى أقل ضرراً للمرضى كتقنية التحفيز الدماغي العميق التي تعمل دون فتح الدماغ. أخيراً، تم اقتراح تقنيات جديدة غير جراحية لتعديل و تحفيز الدماغ من أجل معالجة الوسواس القهري، تعتبر تقنيتي التحفيز المغناطيسي المتكرر عبر الجمجمة و التحفيز بالتيار الكهربائي المباشر عبر الجمجمة أكثرها براعتاً و نجاحاً.



Annexes

Annexe 1 : Le texte de psychoéducation du TOC.

Annexe 2 : La petite histoire de la Bergerie.

Annexe 3 : La petite histoire de La Madame Colère.

Annexe 4 : La petite histoire de la Nappe.

Annexe 5 : La petite histoire du Voisin.

Annexe 6 : The inference-based approach's conceptualisation of obsessive-compulsive disorder.

Annexe 7 : Liste des figures.

Annexe 8 : Liste des tableaux.

Annexe 1 : Le texte de psychoéducation du TOC. (80)

« Je vais vous expliquer comment fonctionne ce que vous avez, à savoir les TOC.

Quand on met une personne qui a des TOC dans une IRM, le gros tube qui permet de regarder comment fonctionnent les zones du cerveau, on constate que la zone juste derrière le front, qu'on appelle le « pré frontal », est hyperactive, elle travaille trop. Et cela est le cas chez toutes les personnes souffrant de TOC, qu'elles aient des répétitions, des lavages, des ruminations, des vérifications, de l'annulation de pensée ou de la symétrie.

Par contre, quand on met une personne qui n'a pas de TOC dans une IRM, on voit que cette zone du pré frontal n'est pas hyperactive.

Au tout début du XXème siècle, un monsieur s'est pris une barre en métal à travers la tête (Phinéas Gage). Il a été opéré et a survécu. La barre avait endommagé la zone du pré frontal et il n'avait apparemment aucune séquelle : il pouvait s'orienter, n'avait pas de souci de mémoire, ni d'équilibre, ni de quoi que ce soit. On s'est donc dit que cette zone du cerveau ne servait à rien. Et quelque temps après, sa famille s'est plaint qu'il n'avait plus aucune censure : il n'arrivait plus à inhiber certains comportements, il était grossier, n'arrivait plus à s'empêcher de dire ou faire certaines choses.

*Il semblerait donc que cette zone du cerveau, le pré frontal, soit reliée aux **processus d'inhibition et de contrôle**. Quand elle ne fonctionne pas du tout comme chez ce monsieur, on n'a plus aucun contrôle. Et quand elle fonctionne trop, comme chez les personnes souffrant de TOC, on contrôle trop.*

En fait, certaines zones du cerveau sont programmées pour observer votre environnement et ne se mettent en marche que quand cela est nécessaire, c'est-à-dire quand un danger survient. C'est ça un contrôle normal : tant qu'il n'y a pas de danger, le cerveau attend, il n'agit pas. Quand un danger survient, il se met en marche et sonne le signal d'alarme en vous envoyant de la peur pour vous demander de vous enfuir ou de combattre.

Le pré frontal n'est pas impliqué dans les zones décrétant ce qui est dangereux ou pas, mais son hyperactivité fait qu'il se met en marche spontanément, alors que les zones du danger n'ont rien perçu de dangereux. C'est mécanique et non intellectuel.

Pourquoi le pré frontal agit-il ainsi ? Est-il détérioré comme chez le monsieur ayant pris une barre en métal dans la tête ? En fait, non, c'est plutôt que le pré frontal fonctionne trop vite car rien ne l'empêche de tourner dans le vide. C'est-à-dire que chez vous, il manque le frein.

Quand on a découvert les premiers antidépresseurs, on s'est rendu compte que les gens qui avaient des TOC allaient mieux. On s'est donc demandé quelle était l'action spécifique de ces médicaments sur le cerveau. On sait qu'ils augmentent la sérotonine qui est un neuromédiateur, c'est-à-dire une petite substance qui permet aux neurones de communiquer entre eux.

Quand il n'y a pas assez de sérotonine, l'information « se perd » entre deux neurones, car le message n'a pas été propulsé avec assez de force. Quand on manque de sérotonine, le pré frontal devient hyperactif et provoque un besoin chimique, biologique, mécanique de contrôle, c'est-à-dire qu'il sent le besoin de contrôler, vérifier..., alors qu'il ne se passe rien. Il agit ainsi car il est mal régulé, et non car il y a un danger particulier.

Finalement, les rituels servent à « vidanger » l'hyperactivité du pré frontal, tout comme un enfant hyper actif tape du pied par terre ou se ronge les ongles car cela calme son trop-plein d'énergie. Et tout comme vous faites un jogging quand vous avez de l'énergie à revendre. Les TOC, c'est clairement le jogging d'un cerveau excité qui ne tient pas en place.

Les rituels n'ont donc pas comme finalité d'empêcher une catastrophe ou de rassurer, mais simplement de vidanger de l'excitation.

Comme votre cerveau est une pile électrique, il attrape une pensée au hasard et la fait tourner comme un objet dans une tornade, et il vous la catapulte sans cesse à l'esprit. C'est ce qu'on appelle l'obsession. Il agit ainsi car il est excité et non car la pensée est grave et mérite d'être analysée.

Comme il est excité, il stimule par effet domino la zone de l'anxiété. C'est parce qu'il est excité que vous ressentez de l'anxiété, et non car la pensée ou la situation est dangereuse.

Le doute, lui, c'est le bug du cerveau : d'un côté le cerveau sait que la pensée ne tient pas la route, puisqu'il n'a pas d'argument pour dire qu'elle tient la route, mais de l'autre côté il est excité et ressent le besoin chimique de contrôler. Donc il fait un compromis qui est le doute :

il dit « et si ? qui me dit que ? on ne sait jamais ? il se pourrait », il utilise donc une probabilité, une supposition pour esquiver l'absence de vrais arguments. Et comme l'anxiété est très désagréable, que vous sentez une force en vous qui veut ritualiser (la « contrainte » que décrivent beaucoup de patients), et que l'obsession est matraquée sans cesse, vous acceptez le doute comme une preuve de danger et avez l'impression que le TOC a quand même raison quelque part. C'est là où il faut bien garder à l'esprit qu'une supposition n'est pas un argument et que le cerveau vous catapulte cette supposition car il est excité, et non car la supposition a de la valeur et tient la route. Voilà pourquoi vous reconnaissez votre maladie comme absurde mais doutez sans cesse et croyez quand même un peu à vos obsessions, à cause de ces fameuses probabilités non prouvées qui semblent tomber du ciel et ne servir que les intérêts du TOC.

Prenons un parallèle : quand vous buvez de l'alcool, vous avez chaud, vous faites plus de blagues, vous avez l'impression que les distances ne sont plus les mêmes (et vos gestes sont moins précis) et vous avez mal à la tête. Ce n'est pas parce que vous avez chaud que vos gestes sont moins précis, ni parce que vous avez mal à la tête que vous faites plus de blagues. Vous avez différents symptômes qui sont tous dus à l'effet de l'alcool sur le cerveau. Et vous le savez que c'est dû à l'alcool. Dans le TOC, ces manifestations qu'on appelle les obsessions, le doute, l'anxiété et le besoin de ritualiser sont les effets de sérotonine sur le pré frontal. C'est la sérotonine qui les provoque. Il faut donc constamment revenir à la sérotonine comme fondement de votre maladie et rayer de votre esprit cette erreur qui consiste à croire que l'obsession ou le doute provoquent l'anxiété, et que du coup c'est pour cela que l'on fait des rituels. Les symptômes ne se précipitent pas les uns les autres, mais sont concomitants. Le cerveau s'emballe, provoque des choses qu'il ne devrait pas provoquer et veut se vidanger. Et il faut bien garder cela à l'esprit pour la suite.

Tout cela explique pourquoi vous avez développé des TOC. Maintenant, comment se fait-il qu'une fois que le cerveau s'est vidangé dans les rituels, cela continue et s'aggrave ?

En fait, il y a une autre zone cérébrale qui est des noyaux situés au cœur du cerveau : leur travail est d'automatiser vos comportements à force de répétitions, que cela soit jouer du

piano, conduire une voiture, faire du vélo, prendre le même chemin pour aller au travail ou tout simplement avoir appris, enfant, à faire vos lacets. Ce sont des « routines comportementales automatisées ». Tout ce que vous faites, et la situation dans laquelle vous agissez, est enregistré. Et la prochaine fois que vous êtes dans la même situation, le comportement est enclenché immédiatement. Ces noyaux sont en lien avec le pré frontal et lui envoient des informations qui ont un impact sur son hyperactivité. Et à force de mois et d'années comme cela, tout devient automatisé, plus fort, plus immédiat. Le pré frontal a encore plus d'énergie et peut donc construire des TOC plus complexes et plus forts.

Le but de la thérapie, c'est d'agir sur ces routines comportementales que sont les rituels, pour, en bout de course, diminuer l'excitation du pré frontal et revenir à une activité cérébrale normale. Voilà pourquoi il faut la plupart du temps des médicaments pour calmer l'excitation du pré frontal, et une thérapie pour modifier les habitudes automatisées.

Quand on arrête les médicaments plusieurs mois après la fin de la thérapie, on a tellement consolidé les nouveaux acquis que les dysfonctions observées à l'origine n'y sont plus. Les TOC ne sont donc pas une pathologie irréversible.

Donc, puisque le TOC est neurologique, que vos obsessions sont des pensées banales passées dans un tourbillon, que le doute n'est pas un mécanisme de détection du danger mais un bug, et que votre anxiété est produite par effet domino par le cerveau à cause de son hyperactivité, on va voir si vous arrivez à mieux considérer vos TOC quand ils se manifestent, c'est-à-dire les banaliser et ne les voir que comme une mauvaise tendinite dont vous ne vous étonnez plus. »

Annexe 2 : La petite histoire de la Bergerie. (3)

« Vous souffrez de TOC, c'est-à-dire que vous mettez une énergie folle à laver tout ce qui vous paraît sale et à éviter tout ce qui est sale, de peur de vous contaminer et contaminer votre maison. En fait, vous êtes comme un berger qui élève 300 moutons, et qui a tellement peur que les loups s'introduisent la nuit dans la bergerie et mangent les moutons, que vous passez vos nuits entières à faire des tours de surveillance, fusil à la main, pour tuer tout loup qui s'approcherait.

Le problème, c'est que depuis 20 ans que vous faites vos tours de garde, vous avez des cernes jusqu'aux genoux, vous êtes devenu insomniaque et votre vie est un calvaire. Depuis 20 ans que vous luttez contre le sale pour protéger le propre, vous êtes obligé de consulter en psychiatrie.

Moi je ne vois pas 50 solutions : soit vous persévérez à faire la chasse aux loups, ce qui n'a pas l'air de fonctionner depuis 20 ans car les loups se reproduisent dans la montagne, soit vous vous débarrassez de vos moutons. S'il n'y a plus aucun mouton dans la bergerie, on se moque totalement que les loups viennent. Ils peuvent venir et même s'installer dans la bergerie, il n'y a plus aucun mouton à manger. Donc vous n'avez plus besoin de fusil et vous pouvez aller dormir sur vos deux oreilles. Si le propre a disparu de votre maison, le sale n'est plus une menace. De toute façon, si le sale était une menace, tout le monde aurait des TOC, ce qui n'est pas le cas.

N'oubliez pas que vous avez un TOC, c'est-à-dire une pathologie du contrôle. Votre cerveau se moque du sale, ce qu'il veut, lui, c'est contrôler à tout prix et la démarcation propre/sale est très pratique pour lui. Arbitraire, absurde, mais très pratique. »

Annexe 3 : La petite histoire de La Madame Colère. (3)

« Madame colère est une femme connue dans toute la ville car elle se met constamment et très facilement en colère. Un train en retard, une personne qui ne lui tient pas la porte, et ça explose. Et puis un jour, le mari de Madame Colère, qui s'appelle Monsieur Serein, lui paie pour leur anniversaire de mariage une séance chez Monsieur Hum Hum qui est psychologue. Et quelques jours après, Madame Colère va très bien. Tout le monde est surpris de voir que Madame Colère est souriante et ne crie plus. Elle qu'on surnommait aussi Madame Tomate Toute Rouge, tellement elle est énervée, semble être devenue zen. Même son mari est étonné et lui demande un soir à table ce que Monsieur Hum Hum, le psychologue, lui a dit. Elle lui explique le contenu de leur séance :

« Il m'a dit que j'avais le droit de me mettre en colère, aussi fort que je le voulais, et autant de fois que je le voulais par jour, si j'acceptais en contrepartie de ne crier que 10 minutes après avoir vu la chose qui me met en colère. Pendant des années, j'essayais de ne PAS me mettre en colère, et cela bouillonnait encore plus car j'avais l'impression que les émotions ne sortaient pas et qu'en plus j'étais une dégonflée de ne rien dire. Et là, comme j'ai le droit mais que j'attends un peu, je me rends compte que les émotions retombent toutes seules et qu'au bout d'un moment cela ne mérite même plus que je dise que je suis mécontente. C'est comme si, finalement, tout était anecdotique. Comme quoi, même les ressentis les plus violents peuvent être de courte durée... »

Du coup, Monsieur Serein a décidé d'envoyer chez Monsieur Hum Hum sa belle-mère Madame Memêledetout... »

Annexe 4 : La petite histoire de la Nappe. (3)

« Imaginons que vous soyez avec des amis et que vous décidiez tous d'aller pique-niquer. Pourtant la météo annonce des vents violents toute la journée. Vous embarquez votre petit panier avec vos sandwiches et votre nappe. Vous arrivez dans le parc et vous décidez à sortir votre nappe pour la mettre bien consciencieusement sur le gazon.

Le vent l'emporte. Vous la remettez avec des cailloux sur les coins. Le vent est tellement puissant que les cailloux n'empêchent pas la nappe de s'envoler.

Après 10 tentatives, le vent reste plus fort que vos efforts. Vous décidez donc de ranger la nappe dans le panier et de manger directement assis sur l'herbe.

Si un passant vous demande pourquoi vous mangez sur l'herbe sans nappe, vous lui répondez « à quoi bon de lutter des heures contre un vent aussi violent ? ». En effet : à quoi bon de mettre une énergie colossale pour faire une chose parfaitement si quelque chose ou quelqu'un casse instantanément tout ce que vous venez à peine de faire ? A quoi bon de lutter contre des saboteurs ? »

Annexe 5 : La petite histoire du Voisin. (3)

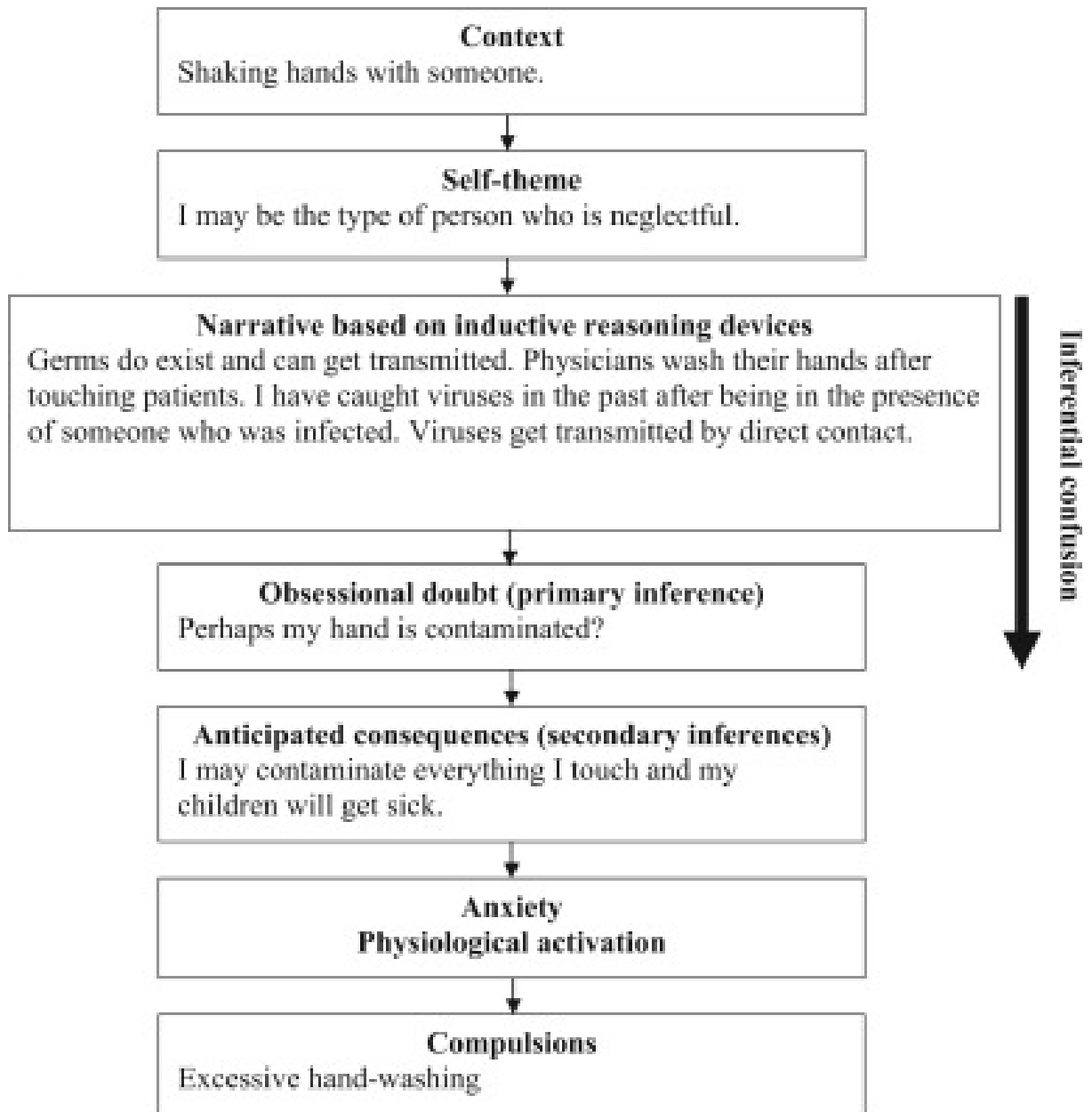
« Imaginez que vous habitez depuis 10 ans à côté d'un voisin qui passe la tondeuse à gazon le dimanche. Vous ne supportez pas le bruit et vous cherchez mille solutions pour calfeutrer votre maison. Vous doublez les rideaux, achetez du triple vitrage, vous mettez des boules de cire dans vos oreilles, et rien n'y fait : vous entendez toujours la tondeuse à gazon du voisin. Pourtant, votre femme, elle, n'y fait même plus attention. Elle vous dit souvent qu'elle ne trouve pas cela plus bruyant que la moto de votre fils et que vos matchs de foot avec vos amis le soir.

Soit vous continuez à trouver cela inacceptable et vous vous épuisez à chercher des solutions, soit vous considérez que c'est un bruit totalement normal et inévitable dans notre société actuelle, autant que la circulation des voitures juste devant votre jardin, ou la moto de votre fils qui n'a pas l'air de vous déranger.

Dans le premier cas, vous êtes dans la lutte, c'est-à-dire que vous vous refusez à accepter la situation telle qu'elle est. C'est parce que vous la considérez comme inacceptable qu'elle prend une telle envergure à vos yeux, et vous la renforcez en luttant contre. Dans le second cas, vous êtes dans l'acceptation, et vous aurez tôt fait de ne même plus y prêter attention car elle entre dans le cadre des choses normales.

Apprenez à considérer vos obsessions comme du bruit dans la tête, exactement comme les voitures qui passent constamment sous votre fenêtre depuis avant même votre naissance. Etre mécontent d'avoir des obsessions n'empêche pas les obsessions de se manifester. Considérez-les comme normales compte tenu de votre diagnostic, et elles diminueront du simple fait qu'elles ne sont pas renforcées. »

Annexe 6 : The inference-based approach's conceptualisation of obsessive-compulsive disorder. (81)



Annexe 7 : Liste des figures.

Figure 1 : Représentation du modèle de fonctionnement du TOC de Salkovskis (1985)

Figure 2 : Organisation anatomique générale des boucles cortico-striato-pallido-thalamocorticales prenant naissance au sein du cortex orbito-frontal et du cortex cingulaire antérieur

Figure 3 : Représentation schématique des 4 facteurs de Leckman (1997) et du 5^{ème} facteur isolé par Mataix-Cols (1999,2006) d'après les principaux symptômes de la check-list de la Y-BOCS et les critères diagnostiques du DSM-IV-TR

Figure 4 : Structure chimique de la Clomipramine

Figure 5 : Structure chimique de l'Imipramine

Figure 6 : La différenciation des pensées dans la thérapie cognitive du TOC

Figure 7 : La technique de la flèche descendante

Figure 8 : Le modèle neurocomportemental du TOC

Figure 9 : L'Approche Basée sur les Inférences (IBA) du TOC

Figure 10 : Les différentes cibles lésionnelles ou de Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) dans le traitement des TOC

Annexe 8 : Liste des tableaux.

Tableau 1 : Y-Bocs ou Echelle d'obsession-compulsion de Yale Brown

Tableau 2 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la Clomipramine per os dans le TOC

Tableau 3 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la Clomipramine intraveineuse dans le TOC

Tableau 4 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la fluvoxamine dans le TOC

Tableau 5 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la fluoxétine dans le TOC

Tableau 6 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la paroxétine dans le TOC

Tableau 7 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la sertaline dans le TOC

Tableau 8 : Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité du citalopram dans le TOC

Tableau 9 : Posologies des antidépresseurs approuvés dans le traitement des TOC

Tableau 10 : Définition des critères d'efficacité communément utilisés dans le TOC

Tableau 11 : Effets indésirables des antidépresseurs anti-TOC

Tableau 12 : Action des différentes classes de psychotropes sur le syndrome obsessionnel compulsif.

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des différences entre les TCC classiques et les techniques neurocomportementales

Tableau 14 : Description des huit phases de l'EMDR

Tableau 15 : Les niveaux de non-réponse du TOC aux traitements

Tableau 16 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la capsulotomie dans le TOC selon le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists

Tableau 17 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la cingulotomie dans le TOC selon le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists

Tableau 18 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la cingulotomie dans le TOC selon Greenberg et al.

Tableau 19 : Série de trois cas souffrant de TOC sévère et traités par cingulotomie isolée ou associée

Tableau 20 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la tractotomie sous-caudée dans le TOC selon le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists

Tableau 21 : Etude de Bridges et al. évaluant l'efficacité de la tractotomie sous-caudée dans le TOC

Tableau 22 : Effets indésirables observées après les différentes techniques de psychochirurgie ablatrice pour TOC

Tableau 23 : Récapitulatif des études évaluant l'efficacité de la rTMS dans le TOC selon Blom et al.



Bibliographie

1. Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull-Erpelding M-C. DSM-5® : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
2. Dantin L, Jouvent R. Vaincre les TOC : avec les thérapies cognitivo-comportementales et stratégiques. Paris: In Press; 2014. (Ouvertures psy).
3. Clair A-H, Trybou V, Demonfaucon C. Comprendre et traiter les TOC : données actuelles et nouvelles perspectives pour les Troubles Obsessionnels Compulsifs. 2e édition. Paris: Dunod; 2016. (Psychothérapies).
4. Cottraux J. Trouble obsessionnel compulsif. Psychiatrie [Internet]. 30 août 2016 [cité 24 avr 2017];37-370-A-10. Disponible sur: <https://www-em--premium-com.frodonbiusante.parisdescartes.fr/article/1076817/resultatrecherche/6>
5. Cottraux J. Les ennemis intérieurs : obsessions et compulsions. Paris: Editions Odile Jacob; 1998.
6. Aouizerate B. Présentation du trouble obsessionnel-compulsif. In: Les traitements du trouble obsessionnel compulsif [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 24 avr 2017]. p. 1-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294701955500013>
7. Les traitements du trouble obsessionnel compulsif - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.frodonbiusante.parisdescartes.fr/science/book/9782294701955?www.sciencedirect.com/science/book/9782294701955>
8. Rotgé J-Y. 2 - Traitements pharmacologiques du trouble obsessionnel-compulsif. In: Les traitements du trouble obsessionnel compulsif [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2007. p. 10-46. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294701955500025>
9. Dell'Osso B, Nestadt G, Allen A, Hollander E. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review. J Clin Psychiatry. avr 2006;67(4):600-10.

10. Fernández Córdoba E, López-Ibor Aliño J. [Use of monochlorimipramine in psychiatric patients who are resistant to other therapy]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr.* juin 1967;26(2):119-47.
11. Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* mars 2005;8(1):107-29.
12. Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Weilburg JB, Holland A, Seymour R. Obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial of clomipramine in 27 patients. *Am J Psychiatry.* oct 1989;146(10):1328-30.
13. Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, Gutzmann LD, March JS, Barklage NE. Clomipramine and obsessive compulsive disorder: a placebo-controlled double-blind study of 32 patients. *J Clin Psychiatry.* juill 1990;51(7):292-7.
14. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* août 1991;48(8):730-8.
15. Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, Alterman I, Kilts C, Linnoila M. Obsessive-compulsive disorder. A double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1983;40(6):605-12.
16. Ananth J, Pecknold JC, Van Den Steen N, Engelsmann F. Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol.* 1 janv 1981;5(3):257-62.
17. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* mars 1997;154(3):396-401.
18. Koran LM, Pallanti S, Paiva RS, Quercioli L. Pulse loading versus gradual dosing of intravenous clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mai 1998;8(2):121-6.

19. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. oct 1998;55(10):918-24.
20. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 04 2017;317(13):1358-67.
21. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1989;46(1):36-44.
22. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev*. 23 janv 2008;(1):CD001765.
23. Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT, Yang H, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. juin 2003;64(6):640-7.
24. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. juin 1993;3(2):143-52.
25. Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Kominguez RA, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1994;51(7):559-67.
26. Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. oct 1994;55 Suppl:69-76; discussion 77-78.

27. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. sept 1997;154(9):1261-4.
28. Romano S, Goodman W, Tamura R, Gonzales J. Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2001;21(1):46-52.
29. Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB, et al. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry*. sept 2003;64(9):1113-21.
30. Jenike MA, Baer L, Summergrad P, Minichiello WE, Holland A, Seymour R. Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Am J Psychiatry*. juill 1990;147(7):923-8.
31. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(3):279-84.
32. Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. avr 1995;52(4):289-95.
33. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. juin 1995;10(2):57-65.
34. Kronig MH, Apter J, Asnis G, Bystritsky A, Curtis G, Ferguson J, et al. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. avr 1999;19(2):172-6.

35. Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. janv 2002;159(1):88-95.
36. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. mars 2001;16(2):75-86.
37. Fineberg NA, Reghunandanan S, Simpson HB, Phillips KA, Richter MA, Matthews K, et al. Obsessive-compulsive disorder (OCD): Practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Res*. 30 mai 2015;227(1):114-25.
38. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. sept 2014;37(3):375-91.
39. Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2007;17(6-7):430-9.
40. Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders - a meta-analysis. *J Affect Disord*. juin 2010;123(1-3):9-16.
41. Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. avr 1999;14(2):101-6.
42. Ducasse D, Fond G. Troubles obsessionnels compulsifs résistants et antipsychotiques : données neurobiologiques et thérapeutiques actuelles. *Ann Méd-Psychol* -. 12 févr 2013;Vol. 171(N° 10):725-32.
43. Tollefson G. Alprazolam in the treatment of obsessive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. févr 1985;5(1):39-42.

44. Ketter T, Chun D, Lu F. Alprazolam in the treatment of compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* févr 1986;6(1):59-60.
45. Aouizerate B. 3 - Traitements psychothérapeutiques du trouble obsessionnel-compulsif. In: *Les traitements du trouble obsessionnel compulsif* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2007. p. 47-55. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294701955500037>
46. Haute Autorité de Santé - Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle [Internet]. [cité 12 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272448/fr/troubles-obsessionnels-compulsifs-toc-resistants-prise-en-charge-et-place-de-la-neurochirurgie-fonctionnelle
47. PONNIAH K, MAGIATI I, HOLLON SD. An update on the efficacy of psychological therapies in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Obsessive-Compuls Relat Disord.* 1 avr 2013;2(2):207-18.
48. Nardone G, Watzlawick P. *Stratégie de la thérapie brève.* Edition Seuil. Paris; 2000.
49. Rabavilas AD, Boulougouris JC, Perissaki C. Therapist qualities related to outcome with exposure in vivo in neurotic patients. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 1 déc 1979;10(4):293-4.
50. Sauteraud A. *Le Trouble obsessionnel compulsif: le manuel du thérapeute.* Editions Odile Jacob. Paris; 2004.
51. Abramowitz J. *Obsessive compulsive disorder - Advances in psychotherapy - Evidence based practice.* Hogrefe and Huber publishers. Cambridge; 2006.
52. Bouvard M. *Les troubles obsessionnels compulsifs : principes, thérapies, applications.* 2e édition. Paris: Masson; 2006. (Pratiques en psychothérapie).
53. F. Nef, P. Philippo. *Thérapie comportementale.* In: *Les troubles obsessionnels compulsifs.* M. Bouvard (Ed.). Paris: Masson; 2003. p. 57-84.

54. Clark D. *Cognitive-Behavioral Therapy for OCD*. The Guilford Press. New York; 2007.
55. Kozak M, Foa E. *Mastery of obsessive-compulsive disorder. A cognitive-behavioral approach. Therapist guide*. Oxford University Press. New York; 1997.
56. Greist JH. Behavior therapy for obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. oct 1994;55 Suppl:60-8.
57. Munford PR, Hand I, Liberman RP. Psychosocial treatment for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry*. mai 1994;57(2):142-52.
58. Cottraux J, Bouvard MA, Millierey M. Combining Pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Ther*. 2005;34(3):185-92.
59. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*. févr 2004;72(3):195-221.
60. Jonathan S Abramowitz. *The Psychological Treatment of Obsessive—Compulsive Disorder*. *Can J Psychiatry*. 1 juin 2006;51(7):407-16.
61. Marks IM, Hodgson R, Rachman S. Treatment of chronic obsessive-compulsive neurosis by in-vivo exposure. A two-year follow-up and issues in treatment. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. oct 1975;127:349-64.
62. Greist JH, Marks IM, Baer L, Kobak KA, Wenzel KW, Hirsch MJ, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry*. févr 2002;63(2):138-45.
63. Michel C. *La psychothérapie des obsessionnels compulsifs*. Paris: l'Harmattan; 2016.
64. Michel C, Perrot O. *La psychothérapie des obsessionnels compulsifs*. Paris: L'Harmattan; 2016.

65. Anderson RA, Rees CS. Group versus individual cognitive-behavioural treatment for obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *Behav Res Ther.* janv 2007;45(1):123-37.
66. Fals-Stewart W, Marks AP, Schafer J. A comparison of behavioral group therapy and individual behavior therapy in treating obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis.* mars 1993;181(3):189-93.
67. Purdon C, Clark D. *Overcoming obsessive thoughts.* New Harbinger Publications. Oakland; 2005.
68. Salkovskis P. *Obsessionnal compulsive problems: a cognitive behavioral analysis.* Behaviour Research and Therapy. 1985.
69. Burns DD, Auerbach A. Therapeutic empathy in cognitive-behavioral therapy: Does it really make a difference? In: Salkovskis PM, Salkovskis PM (Ed), éditeurs. *Frontiers of cognitive therapy.* New York, NY, US: Guilford Press; 1996. p. 135-64.
70. Dantin L. Méditation pleine conscience et traitement cognitif des obsessions. *Journal de thérapie comportementale et cognitive.* 2007.
71. van Oppen P, van Balkom AJLM, de Haan E, van Dyck R. Cognitive therapy and exposure in vivo alone and in combination with fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a 5-year follow-up. *J Clin Psychiatry.* nov 2005;66(11):1415-22.
72. Cottraux J, Note I, Yao SN, Lafont S, Note B, Mollard E, et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom.* déc 2001;70(6):288-97.
73. Whittal ML, Thordarson DS, McLean PD. Treatment of obsessive-compulsive disorder: cognitive behavior therapy vs. exposure and response prevention. *Behav Res Ther.* déc 2005;43(12):1559-76.
74. Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 4:2-72.

75. Clair A-H, Trybou V, Hantouche E, Demonfaucon C. Comprendre et traiter les troubles obsessionnels compulsifs: nouvelles approches. Paris: Dunod; 2012. (Psychothérapies).
76. Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry*. 15 nov 2002;52(10):987-997.
77. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. janv 2005;162(1):151-161.
78. Tenneij NH, van Megen HJGM, Denys DAJP, Westenberg HGM. Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *J Clin Psychiatry*. sept 2005;66(9):1169-1175.
79. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):79-90.
80. Clair AH, Trybou V, Hantouche E, Morgiève M. Comprendre et traiter les troubles obsessionnels compulsifs. Dunod. Paris; 2013.
81. Julien D, O'Connor K, Aardema F. The inference-based approach to obsessive-compulsive disorder: A comprehensive review of its etiological model, treatment efficacy, and model of change. *J Affect Disord*. 15 sept 2016;202:187-196.
82. O'Connor K, Robillard S. Inference processes in obsessive-compulsive disorder: some clinical observations. *Behav Res Ther*. nov 1995;33(8):887-896.
83. O'Connor K, Robillard S. Interventions cognitives pour les troubles obsessionnels compulsifs. *Revue québécoise de psychologie*. 1996;17(1).
84. Visser HA, van Megen H, van Oppen P, Eikelenboom M, Hoogendorn AW, Kaarsemaker M, et al. Inference-Based Approach versus Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder with Poor Insight: A

- 24-Session Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2015;84(5):284-93.
85. O Connor KP, Aardema F. *Clinician's Handbook for Obsessive Compulsive Disorder. Inference-Based Therapy.* Wiley-Blackwell. 2011.
86. O'Connor KP, Aardema F, Bouthillier D, Fournier S, Guay S, Robillard S, et al. Evaluation of an inference-based approach to treating obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Ther.* 2005;34(3):148-63.
87. Aardema F, O Connor KP, Delorme M-E, Audet J-S. The Inference-Based Approach (IBA) to the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: An Open Trial Across Symptom Subtypes and Treatment-Resistant Cases. *Clin Psychol Psychother.* mars 2017;24(2):289-301.
88. Külz AK, Landmann S, Cludius B, Hottenrott B, Rose N, Heidenreich T, et al. Mindfulness-based cognitive therapy in obsessive-compulsive disorder: protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* [Internet]. 18 nov 2014;14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239327/>
89. Fairfax H. The use of mindfulness in obsessive compulsive disorder: suggestions for its application and integration in existing treatment. *Clin Psychol Psychother.* févr 2008;15(1):53-9.
90. Hertenstein E, Rose N, Voderholzer U, Heidenreich T, Nissen C, Thiel N, et al. Mindfulness-based cognitive therapy in obsessive-compulsive disorder - a qualitative study on patients' experiences. *BMC Psychiatry.* 31 oct 2012;12:185.
91. Külz AK, Rose N. [Mindfulness based cognitive therapy (MBCT) in patients with obsessive-compulsive disorder--an adaptation of the original program]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* janv 2014;64(1):35-40.
92. Key BL, Rowa K, Bieling P, McCabe R, Pawluk EJ. Mindfulness-based cognitive therapy as an augmentation treatment for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Psychother.* sept 2017;24(5):1109-20.

93. Roques J. EMDR : une révolution thérapeutique. Nouvelle édition revue et augmentée. Paris: Éd. Desclée de Brouwer; 2016.
94. Shapiro F, Roques J, Megevand V. Manuel d'EMDR. Principes, protocoles, procédures. InterEditions. 2007.
95. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 18 juill 2007;(3):CD003388.
96. Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 déc 2013;(12):CD003388.
97. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*. févr 2005;162(2):214-27.
98. Shapiro F. Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols, and procedures (2nd ed.). Guilford Press. New York; 2001.
99. Shapiro F. Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols, and procedures. Guilford Press. New York; 1995.
100. Tarquinio C, Brennstuhl MJ, Delluci H, Iracane M, Rydberg JA, Silvestre M, et al. Pratique de la psychothérapie EMDR. Dunod. Malakoff; 2017. (Psychothérapies).
101. Bae H, Kim D, Ahn J. A Case Series of Post-traumatic Obsessive Compulsive Disorder: a Six Month Follow-up Evaluation. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 1 sept 2006;45(5):476-80.
102. Böhm K, Voderholzer U. Use of EMDR in the treatment of obsessive-compulsive disorders: A case series. *Karger*. 2010;(20):175-81.
103. Nazari H, Momeni N, Jariani M, Tarrahi MJ. Comparison of eye movement desensitization and reprocessing with citalopram in treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. nov 2011;15(4):270-4.
104. Marr J. Traitement EMDR du trouble obsessionnel compulsif : étude préliminaire. *J EMDR Pract Res*. 1 mai 2013;7(2):29E-43E.

105. Marsden Z, Lovell K, Blore D, Ali S, Delgadillo J. A randomized controlled trial comparing EMDR and CBT for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Psychother.* 28 juill 2017;
106. Schulz P. Traitements des troubles psychiatriques selon le DSM-5 et la CIM-10. De Boeck Supérieur. Paris; 2016. (Psychopharmacologie clinique; vol. 3).
107. Baer L, Greist JH. An interactive computer-administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 12:23-8.
108. Schneider BC, Wittekind CE, Talhof A, Korrelboom K, Moritz S. Competitive Memory Training (COMET) for OCD: a self-treatment approach to obsessions. *Cogn Behav Ther.* 2015;44(2):142-52.
109. Hewlett WA, Schmid SP, Salomon RM. Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* sept 2003;64(9):1025-30.
110. Hermesh H, Aizenberg D, Munitz H. Trazodone treatment in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol.* août 1990;13(4):322-8.
111. Mattes JA. A pilot study of combined trazodone and tryptophan in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* avr 1986;1(2):170-3.
112. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, Bernstein SE, Hill JL, Murphy DL. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* juin 1992;12(3):156-62.
113. Ghaleiha A, Entezari N, Modabbernia A, Najand B, Askari N, Tabrizi M, et al. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res.* févr 2013;47(2):175-80.
114. Haghghi M, Jahangard L, Mohammad-Beigi H, Bajoghli H, Hafezian H, Rahimi A, et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD). *Psychopharmacology (Berl).* août 2013;228(4):633-40.

115. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2005;58(5):424-8.
116. al ES et. Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27106362>
117. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M. Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a retrospective, open-label case series. *Depress Anxiety*. 2006;23(1):1-5.
118. Rutrick D, Stein DJ, Subramanian G, Smith B, Fava M, Hasler G, et al. Mavoglurant Augmentation in OCD Patients Resistant to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *Adv Ther*. févr 2017;34(2):524-41.
119. Smith L, Tracy DK, Giaroli G. What Future Role Might N-Acetyl-Cysteine Have in the Treatment of Obsessive Compulsive and Grooming Disorders?: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2016;36(1):57-62.
120. Sarris J, Oliver G, Camfield DA, Dean OM, Dowling N, Smith DJ, et al. N-Acetyl Cysteine (NAC) in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A 16-Week, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs*. sept 2015;29(9):801-9.
121. Paydary K, Akamloo A, Ahmadipour A, Pishgar F, Emamzadehfard S, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. avr 2016;41(2):214-9.
122. Corá-Locatelli G, Greenberg BD, Martin J, Murphy DL. Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. sept 1998;59(9):480-1.

123. Insel TR, Hamilton JA, Guttmacher LB, Murphy DL. D-amphetamine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983;80(3):231-25.
124. Joffe RT, Swinson RP. Methylphenidate in primary obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. déc 1987;7(6):420-2.
125. Joffe RT, Swinson RP, Levitt AJ. Acute psychostimulant challenge in primary obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. août 1991;11(4):237-41.
126. Vulink NCC, Denys D, Westenberg HGM. Bupropion for patients with obsessive-compulsive disorder: an open-label, fixed-dose study. *J Clin Psychiatry*. févr 2005;66(2):228-30.
127. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mai 2000;10(3):165-9.
128. Feenstra MGP, Klomp makers A, Fige e M, Fluitman S, Vulink N, Westenberg HGM, et al. Prazosin addition to fluvoxamine: A preclinical study and open clinical trial in OCD. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. févr 2016;26(2):310-9.
129. Andersson E, Hedman E, Enander J, Radu Djurfeldt D, Ljótsson B, Cervenka S, et al. D-Cycloserine vs Placebo as Adjunct to Cognitive Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder and Interaction With Antidepressants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. juill 2015;72(7):659-67.
130. Esalatmanesh S, Abrishami Z, Zeinoddini A, Rahiminejad F, Sadeghi M, Najar zadegan M-R, et al. Minocycline combination therapy with fluvoxamine in moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. nov 2016;70(11):517-26.

131. Stryjer R, Budnik D, Ebert T, Green T, Polak L, Weizman S, et al. Amantadine augmentation therapy for obsessive compulsive patients resistant to SSRIs-an open-label study. *Clin Neuropharmacol.* juin 2014;37(3):79-81.
132. Shalbafan M, Mohammadinejad P, Shariat S-V, Alavi K, Zeinoddini A, Salehi M, et al. Celecoxib as an Adjuvant to Fluvoxamine in Moderate to Severe Obsessive-compulsive Disorder: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Trial. *Pharmacopsychiatry.* juill 2015;48(4-5):136-40.
133. Keuler DJ, Altemus M, Michelson D, Greenberg B, Murphy DL. Behavioral effects of naloxone infusion in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 15 juill 1996;40(2):154-6.
134. Insel TR, Pickar D. Naloxone administration in obsessive-compulsive disorder: report of two cases. *Am J Psychiatry.* sept 1983;140(9):1219-20.
135. Warneke L. A possible new treatment approach to obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* août 1997;42(6):667-8.
136. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, Franz B, Gamel N, Elliott M. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* mars 2005;66(3):353-9.
137. Shapira NA, Keck PE, Goldsmith TD, McConville BJ, Eis M, McElroy SL. Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 1997;6(4):170-3.
138. Fux M, Benjamin J, Nemets B. A placebo-controlled cross-over trial of adjunctive EPA in OCD. *J Psychiatr Res.* juin 2004;38(3):323-5.
139. Perugi G, Quaranta G, Bucci N. The use of agomelatine in OCD: effects on the motivational aspects and dysregulated circadian rhythms. *Expert Opin Investig Drugs.* mai 2015;24(5):705-13.
140. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* sept 1996;153(9):1219-21.

141. Seedat S, Stein DJ. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol.* nov 1999;14(6):353-6.
142. Altemus M, Greenberg BD, Keuler D, Jacobson KR, Murphy DL. Open trial of flutamide for treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* juill 1999;60(7):442-5.
143. Epperson CN, McDougle CJ, Price LH. Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 15 sept 1996;40(6):547-9.
144. Lévêque M. Les maladies concernées, aujourd'hui, par la psychochirurgie. In: *Psychochirurgie* [Internet]. Springer Paris; 2013 [cité 24 avr 2017]. p. 193-292. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0454-5_4
145. Lopes AC, de Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC. [Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder]. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. mars 2004;26(1):62-6.
146. Binder DK, Iskandar BJ. Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery.* juill 2000;47(1):9-21; discussion 21-23.
147. al FR et. Contemporary psychosurgery and a look to the future. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Contemporary+psychosurgery+and+a+look+to+the+future+feldman>
148. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am.* avr 2003;14(2):199-212.
149. Malhi GS, Sachdev P. Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *J Psychosom Res.* août 2002;53(2):709-19.
150. Mashour GA, Walker EE, Martuza RL. Psychosurgery: past, present, and future. *Brain Res Brain Res Rev.* juin 2005;48(3):409-19.

151. Mindus null, Jenike MA. Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* déc 1992;15(4):921-38.
152. France, éditeur. *Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle.* Saint-Denis-La Plaine: Haute autorité de santé; 2006. (Évaluation des technologies de santé).
153. Millet-Ilharreguy B. *Mieux soigner les TOC : les promesses de la stimulation cérébrale.* Paris: O. Jacob; 2015. (Sciences).
154. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol.* juin 2002;5(2):181-91.
155. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* mai 2006;30(3):400-12.
156. Atmaca M. Treatment-refractory obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 03 2016;70:127-33.
157. Castle D, Bosanac P, Rossell S. Treating OCD: what to do when first-line therapies fail. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr.* août 2015;23(4):350-3.
158. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 6:20-9.
159. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry.* mai 1995;52(5):384-92.
160. al PM et. [Psychosurgical treatment of malignant OCD: three case-reports]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Psychosurgical+treatment+of+malignant+OCD%3A+three+case-reports>

161. Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists. Neurosurgery for mental disorder. London 2000;
162. Fodstad H, Strandman E, Karlsson B, West KA. Treatment of chronic obsessive compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982;62(1-2):1-23.
163. al LB et. Obsessive compulsive disorder and the right hemisphere: topographic analysis of lesions after anterior capsulotomy performed with thermocoagulation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Obsessive+compulsive+disorder+and+the+right+hemisphere%3A+topographic+analysis+of+lesions+after+anterior+capsulotomy+performed+with+thermocoagulation>
164. Lopes AC, Greenberg BD, Canteras MM, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Gentil AF, et al. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1066-76.
165. Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Taub A, Gentil AF, Cesar RCC, Joaquim MA, et al. Visuospatial Memory Improvement after Gamma Ventral Capsulotomy in Treatment Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juill 2015;40(8):1837-45.
166. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective Long-Term Follow-Up of 44 Patients Who Received Cingulotomy for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 1 févr 2002;159(2):269-75.
167. Brown LT, Mikell CB, Youngerman BE, Zhang Y, McKhann GM, Sheth SA. Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. *J Neurosurg*. janv 2016;124(1):77-89.
168. Kelly D, Mitchell-Heggs N. Stereotactic limbic leucotomy--a follow-up study of thirty patients. *Postgrad Med J*. déc 1973;49(578):865-82.

169. al SP et. Bilateral orbitomedial leucotomy for obsessive-compulsive disorder: a single-case study using positron emission tomography. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 janv 2018]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bilateral+orbitomedial+leucotomy+for+obsessive-compulsive+disorder%3A+a+single-case+study+using+positron+emission+tomography>
170. Montoya A, Weiss AP, Price BH, Cassem EH, Dougherty DD, Nierenberg AA, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery*. mai 2002;50(5):1043-1049; discussion 1049-1052.
171. al MP et. A prospective, long-term study of personality traits in patients with intractable obsessional illness treated by capsulotomy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 janv 2018]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+prospective%2C+long-term+study+of+personality+traits+in+patients+with+intractable+obsessional+illness+treated+by+capsulotomy>
172. Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci*. 2011;5:42.
173. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet Lond Engl*. 30 oct 1999;354(9189):1526.
174. Greenberg BD, Rezaei AR. Mechanisms and the current state of deep brain stimulation in neuropsychiatry. *CNS Spectr*. juill 2003;8(7):522-526.
175. Dell'Osso B, Cremaschi L, Oldani L, Altamura AC. New Directions in the Use of Brain Stimulation Interventions in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Med Chem*. 04 2017;
176. Morishita T, Fayad SM, Goodman WK, Foote KD, Chen D, Peace DA, et al. Surgical neuroanatomy and programming in deep brain stimulation for obsessive

- compulsive disorder. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* juin 2014;17(4):312-319; discussion 319.
177. de Koning PP, Figeo M, Endert E, Storoosum JG, Fliers E, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder is associated with cortisol changes. *Psychoneuroendocrinology.* août 2013;38(8):1455-9.
178. Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* déc 2014;44(16):3533-42.
179. Hamani C, Pilitsis J, Rughani AI, Rosenow JM, Patil PG, Slavin KS, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery.* oct 2014;75(4):327-333; quiz 333.
180. Ooms P, Mantione M, Figeo M, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorders: long-term analysis of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2014;85(2):153-8.
181. Naesström M, Blomstedt P, Bodlund O. A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder. *Nord J Psychiatry.* oct 2016;70(7):483-91.
182. Papageorgiou PN, Deschner J, Papageorgiou SN. Effectiveness and Adverse Effects of Deep Brain Stimulation: Umbrella Review of Meta-Analyses. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg.* mars 2017;78(2):180-90.
183. Lapidus KAB, Stern ER, Berlin HA, Goodman WK. Neuromodulation for obsessive-compulsive disorder. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* juill 2014;11(3):485-95.

184. Sedrak M, Wong W, Wilson P, Bruce D, Bernstein I, Khandhar S, et al. Deep brain stimulation for the treatment of severe, medically refractory obsessive-compulsive disorder. *Perm J.* 2013;17(4):47-51.
185. Lipsman N, Giacobbe P, Lozano AM. Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder: neurocircuitry and clinical experience. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:245-50.
186. Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg.* déc 2013;80(6):e245-253.
187. Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg.* mai 2003;98(5):1104-8.
188. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2003;107(4):275-82.
189. Cosyns P, Gabriëls L, Nuttin B. Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Verh - K Acad Voor Geneeskd Van Belg.* 2003;65(6):385-399; discussion 399-400.
190. Nuttin BJ, Gabriëls LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andréewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery.* juin 2003;52(6):1263-1272; discussion 1272-1274.
191. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2005;57(5):510-6.

192. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2006;31(11):2384-93.
193. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. janv 2010;15(1):64-79.
194. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*. déc 2003;26(4):293-9.
195. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*. oct 2004;101(4):682-6.
196. Aouizerate B, Martin-Guehl C, Cuny E, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation for OCD and major depression. *Am J Psychiatry*. nov 2005;162(11):2192.
197. Messina G, Islam L, Cordella R, Gambini O, Franzini A. Deep brain stimulation for aggressive behavior and obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg Sci*. juin 2016;60(2):211-7.
198. Voon V, Droux F, Morris L, Chabardes S, Bougerol T, David O, et al. Decisional impulsivity and the associative-limbic subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: stimulation and connectivity. *Brain J Neurol*. 2017;140(2):442-56.
199. Kibleur A, Gras-Combe G, Benis D, Bastin J, Bougerol T, Chabardès S, et al. Modulation of motor inhibition by subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*. 18 oct 2016;6(10):e922.

200. Mallet L, Mesnage V, Houeto J-L, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet Lond Engl.* 26 oct 2002;360(9342):1302-4.
201. Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie M-N, Chanalet S, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg.* juin 2004;100(6):1084-6.
202. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 13 nov 2008;359(20):2121-4.
203. Baup N, Tremblay L. Evaluation de l'efficacité de la stimulation du noyau subthalamique dans le trouble obsessionnel et compulsif: du modèle primate à l'homme. [S.l.]: s.n.; 2009.
204. Chabardès S, Polosan M, Krack P, Bastin J, Krainik A, David O, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: subthalamic nucleus target. *World Neurosurg.* oct 2013;80(3-4):S31.e1-8.
205. Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, Nicolini H, Velasco AL, Salín-Pascual R, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery.* déc 2009;65(6 Suppl):203-209; discussion 209.
206. Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salín R, Velasco F. Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders. *World Neurosurg.* oct 2013;80(3-4):S30.e17-25.
207. Suetens K, Nuttin B, Gabriëls L, Van Laere K. Differences in metabolic network modulation between capsulotomy and deep-brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2014;55(6):951-9.

208. Pepper J, Hariz M, Zrinzo L. Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of the literature. *J Neurosurg.* mai 2015;122(5):1028-37.
209. Rezai AR, Phillips M, Baker KB, Sharan AD, Nyenhuis J, Tkach J, et al. Neurostimulation system used for deep brain stimulation (DBS): MR safety issues and implications of failing to follow safety recommendations. *Invest Radiol.* mai 2004;39(5):300-3.
210. Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP, Burchiel KJ. DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage. *Neurology.* 22 mai 2001;56(10):1384-6.
211. Saleh C, Fontaine D. Deep brain stimulation for psychiatric diseases: what are the risks? *Curr Psychiatry Rep.* mai 2015;17(5):33.
212. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2002;17 Suppl 3:S162-166.
213. Piasecki SD, Jefferson JW. Psychiatric complications of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry.* juin 2004;65(6):845-9.
214. Tierney TS, Abd-El-Barr MM, Stanford AD, Foote KD, Okun MS. Deep brain stimulation and ablation for obsessive compulsive disorder: evolution of contemporary indications, targets and techniques. *Int J Neurosci.* juin 2014;124(6):394-402.
215. Bais M, Figeo M, Denys D. Neuromodulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* sept 2014;37(3):393-413.
216. Martin JLR, Barbanoj MJ, Pérez V, Sacristán M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003387.
217. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet Lond Engl.* 11 mai 1985;1(8437):1106-7.

218. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res.* janv 2003;148(1):1-16.
219. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 15 déc 2000;48(12):1133-41.
220. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* déc 2009;120(12):2008-39.
221. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry.* juin 1997;154(6):867-9.
222. Blom RM, Figeo M, Vulink N, Denys D. Update on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Different Targets. *Curr Psychiatry Rep.* août 2011;13(4):289-94.
223. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry.* déc 2001;62(12):981-4.
224. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* juill 2001;158(7):1143-5.
225. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol.* févr 2006;9(1):95-100.

226. Prasko J, Pasková B, Záleský R, Novák T, Kopeček M, Bares M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.* juin 2006;27(3):327-32.
227. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med.* nov 2007;37(11):1645-9.
228. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(5):226-30.
229. Kang JI, Kim C-H, Namkoong K, Lee C-I, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* déc 2009;70(12):1645-51.
230. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* mars 2010;13(2):217-27.
231. Sarkhel S, Sinha VK, Praharaj SK. Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *J Anxiety Disord.* juin 2010;24(5):535-9.
232. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 1 août 2013;47(8):999-1006.

233. Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Vérin M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Transl Psychiatry*. 9 sept 2014;4:e436.
234. Ma X, Huang Y, Liao L, Jin Y. A randomized double-blinded sham-controlled trial of α electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):601-6.
235. Saba G, Moukheiber A, Pelissolo A. Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. *Curr Psychiatry Rep*. mai 2015;17(5):36.
236. Haghghi M, Shayganfard M, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, Pirdehghan A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) improves symptoms and reduces clinical illness in patients suffering from OCD – Results from a single-blind, randomized clinical trial with sham cross-over condition. *J Psychiatr Res*. 1 sept 2015;68(Supplement C):238-44.
237. Hawken ER, Dilkov D, Kaludiev E, Simek S, Zhang F, Milev R. Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Multi-Site Study. *Int J Mol Sci*. 22 mars 2016;17(3):420.
238. Pelissolo A, Harika-Germaneau G, Rachid F, Gaudeau-Bosma C, Tanguy M-L, BenAdhira R, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. août 2016;19(8).
239. Elbeh KAM, Elserogy YMB, Khalifa HE, Ahmed MA, Hafez MH, Khedr EM. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: Double blind randomized clinical trial. *Psychiatry Res*. 30 avr 2016;238(Supplement C):264-9.

240. Shayganfard M, Jahangard L, Nazaribadie M, Haghghi M, Ahmadpanah M, Sadeghi Bahmani D, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improved Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorders but Not Executive Functions: Results from a Randomized Clinical Trial with Crossover Design and Sham Condition. *Neuropsychobiology*. 2016;74(2):115-24.
241. Jahangard L, Haghghi M, Shyayganfard M, Ahmadpanah M, Sadeghi Bahmani D, Bajoghli H, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improved Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder, but Also Cognitive Performance: Results from a Randomized Clinical Trial with a Cross-Over Design and Sham Condition. *Neuropsychobiology*. 2016;73(4):224-32.
242. Zhou D-D, Wang W, Wang G-M, Li D-Q, Kuang L. An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. juin 2017;215:187-96.
243. Silva R de MF da, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: report on two cases and proposal for a randomized, sham-controlled trial. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. oct 2016;134(5):446-50.
244. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. juill 2006;117(7):1623-9.
245. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *NeuroImage*. 15 avr 2007;35(3):1113-24.
246. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimulat*. juill 2012;5(3):175-95.

247. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*. avr 2013;70(4):383-91.
248. Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Suaud-Chagny M-F, Brunelin J. Fronto-temporal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) reduces source-monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. févr 2015;161(2-3):515-6.
249. Narayanaswamy JC, Jose D, Chhabra H, Agarwal SM, Shrinivasa B, Hegde A, et al. Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD. *Brain Stimulat*. juin 2015;8(3):655-7.
250. Bation R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 4 févr 2016;65:153-7.
251. Najafi K, Fakour Y, Zarrabi H, Heidarzadeh A, Khalkhali M, Yeganeh T, et al. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Treatment: Resistant Patients who Suffer from Severe Obsessive-compulsive Disorder. *Indian J Psychol Med*. oct 2017;39(5):573-8.
252. Senço NM, Huang Y, D'Urso G, Parra LC, Bikson M, Mantovani A, et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev Med Devices*. juill 2015;12(4):381-91.
253. Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Saoud M, Brunelin J. Efficacy of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Left Orbitofrontal Cortex in a Patient With Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J ECT*. déc 2015;31(4):271-2.

254. Singh A, Kar SK. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* août 2017;15(3):210-21.
255. Fontenelle LF, Coutinho ESF, Lins-Martins NM, Fitzgerald PB, Fujiwara H, Yücel M. Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* juill 2015;76(7):949-57.
256. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB, American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* juill 2007;164(7 Suppl):5-53.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

المستجدات في علاج الوسواس القهري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: كنزة تازي

المزودة في: 05 نونبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الوسواس القهري - علاج - جديد.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد زكرياء بشرى

أستاذ في الطب النفسي

مشرف

السيدة: فاطمة الزهراء السقاط

أستاذة في الطب النفسي

السيد: حسن كسرى

أستاذ في الطب النفسي

أعضاء

السيدة: مريم صابير

أستاذة في الطب النفسي

السيدة: محجوبة بوطربوش

أستاذة في جراحة الدماغ والأعصاب