



HAL
open science

Stimulation électrique par courant continu (tDCS) dans les Troubles Obsessionnels et Compulsifs résistants : effets cliniques et électrophysiologiques

Rémy Bation

► **To cite this version:**

Rémy Bation. Stimulation électrique par courant continu (tDCS) dans les Troubles Obsessionnels et Compulsifs résistants : effets cliniques et électrophysiologiques. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1344 . tel-02269347

HAL Id: tel-02269347

<https://theses.hal.science/tel-02269347>

Submitted on 22 Aug 2019

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

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

N°d'ordre NNT :
2018LYSE1344



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 476
Neuroscience et Cognition

Spécialité de doctorat :
Discipline : Neurosciences

Soutenue publiquement le 20/12/2018, par :
Rémy Bation

**Stimulation électrique par courant continu (tDCS) dans les
Troubles Obsessionnels et Compulsifs résistants : effets
cliniques et électrophysiologiques**

Sauvaget Anne / Praticien hospitalier – Docteur en neurosciences / Université de Nantes (rapporteuse)

Polosan Mircea / Professeur des Universités (psychiatrie) Praticien Hospitalier / Université de Grenoble
(rapporteur)

Aouizerate Bruno / Professeur des Universités (psychiatrie) Praticien Hospitalier / Université de Bordeaux 2
(examineur)

André-Obadia Nathalie / Praticien hospitalier – Docteur en neurosciences / UCBL1

Brunelin Jérôme / Docteur en Neurosciences, HDR / UCBL1

Saoud Mohamed / Professeur des Universités (psychiatrie) Praticien Hospitalier / UCBL1 (Directeur de thèse)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	M. le Professeur Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G. RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

Stimulation électrique par courant continu (tDCS) dans les Troubles Obsessionnels et Compulsifs résistants : effets cliniques et électrophysiologiques

Résumé

Les Troubles Obsessionnels et Compulsifs (TOC) sont un trouble mental sévère et fréquemment résistant aux thérapeutiques actuellement disponibles. La physiopathologie du trouble se caractérise par des anomalies au sein des boucles cortico-striato-thalamo-corticales avec un hyper-fonctionnement de la voie directe et un déficit d'inhibition par la voie indirecte entraînant une hyper-activité du cortex orbito-frontal, du cortex cingulaire antérieur et du putamen. Au cours des dernières années, des anomalies structurales et fonctionnelles du cervelet ont de plus été mises en évidence dans les TOC venant compléter le modèle existant du dysfonctionnement cortico-striato-thalamo-cortical. Nous avons mis au point un protocole thérapeutique par tDCS ciblant le cortex orbito-frontal gauche et le cervelet droit pour les TOC résistants avec réalisation de 10 séances de 20 minutes à 2mA réalisées sur 5 jours.

Dans une première étude, nous avons étudié la faisabilité de ce protocole thérapeutique par tDCS dans une étude ouverte. Cette étude a mis en évidence une réduction significative des symptômes mesurés par l'échelle YBOCS dans une population de patients à haut niveau de résistance (échec d'au moins 2 traitements par inhibiteur de la recapture de la sérotonine et une thérapie cognitive et comportementale). Dans une deuxième étude, nous avons évalué l'efficacité de ce traitement par un protocole randomisé et contrôlé contre placebo. Cette étude n'a pas montré de différence significative sur l'évolution du score YBOCS entre les deux groupes. Dans cette même population, nous avons au cours du protocole mesuré les paramètres d'excitabilité corticale au niveau du cortex moteur par stimulation magnétique transcrânienne. Nous avons ainsi mis en évidence que la tDCS provoquait une augmentation significative des processus d'inhibition (Short Interval Cortical Inhibition : SICI) et une diminution non significative des processus de facilitation (Intra Cortical Facilitation : ICF).

L'étude des effets cliniques et électro-physiologiques de cette approche thérapeutique novatrice dans les TOC résistants n'a pas permis de confirmer son efficacité clinique malgré un impact de ce protocole sur les modifications de l'excitabilité corticale inhérentes aux troubles. Ces données ont été mises en relation avec la littérature afin de proposer des perspectives d'évolution dans l'utilisation de la tDCS dans les TOC résistants.

Mots-clés : troubles obsessionnels et compulsifs, TOC, stimulation électrique par courant continu, cortex orbito-frontal, COF, cervelet, excitabilité corticale, SICI

Équipe de recherche PsyR² : psychiatric disorders : from resistance to response

Centre de recherche en neuroscience de Lyon,

INSERM U1028 – CNRS UMR5292

Université Claude Bernard Lyon 1

Centre Hospitalier le Vinatier

Pôle Est – Bâtiment 416 – 1^{er} étage

95 boulevard Pinel

BP30039

69678 BRON CEDEX

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in treatment resistant obsessive and compulsive disorders: clinical and electrophysiological outcomes

ABSTRACT

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a severe mental illness. OCD symptoms are often resistant to available treatments. Neurobiological models of OCD are based on an imbalance between the direct (excitatory) and indirect (inhibitory) pathway within cortico-striato-thalamo-cortical loops, which causes hyperactivation in the orbito-frontal cortex, the cingular anterior cortex and the putamen. Recently, the role of cerebellum in the OCD physiopathology has been brought to light by studies showing structural and functional abnormalities and was integrated in the existing model. We proposed to use tDCS as a therapeutic tool for resistant OCD by targeting the hyperactive left orbito-frontal cortex with cathodal tDCS (assumed to decrease cortical excitability) coupled with anodal cerebellar tDCS (assumed to increase excitability). We delivered 10 sessions of 20 min with an intensity of 2 mA.

In a first study, we studied the feasibility of this treatment protocol in an open-trial. This study found a significant reduction in symptoms (YBOCS score) in a population with a high level of resistance (at least two serotonin-reuptake inhibitor trials and a cognitive-behavioral therapy). In a second study, we evaluated the effect of this treatment in a randomized-controlled trial. This study did not confirm the effectiveness of this intervention. We have assessed motor cortex cortical excitability parameters by transcranial magnetic stimulation. We thus demonstrated that the tDCS caused a significant increase of inhibition processes (Short Interval Cortical Inhibition: SICI) and a non-significant decrease in the facilitation processes (Intra Cortical Facilitation (ICF)).

tDCS with the cathode placed over the left OFC combined with the anode placed over the right cerebellum decreased hyper-excitability in the motor cortex but was not significantly effective in serotonin-reuptake-inhibitor resistant OCD patients. These works were discussed in light of the available literature to create future prospects in the field of tDCS treatment for OCD resistant patients.

Key words

Obsessive-compulsive disorder; OCD; tDCS; transcranial Direct Current Stimulation; orbitofrontal cortex; OFC; cerebellum; cortical excitability, SICI

Équipe de recherche PsyR² : psychiatric disorders : from resistance to response

Centre de recherche en neuroscience de Lyon,

INSERM U1028 – CNRS UMR5292

Université Claude Bernard Lyon 1

Centre Hospitalier le Vinatier

Pôle Est – Bâtiment 416 – 1^{er} étage

95 boulevard Pinel

BP30039

69678 BRON CEDEX

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Mohamed Saoud.

Vous êtes à l'origine de ce travail.

Nous avons eu la chance de bénéficier au cours des dernières années de votre enseignements, de vos conseils tant dans le domaine de la clinique que de la recherche et de votre soutien bienveillant. L'étendue de vos connaissances, votre curiosité sont pour nous des modèles. Nous tenons ici à vous exprimer notre profond respect.

Je souhaiterais remercier chaleureusement les membres de mon jury et les membres de comité de suivi de thèse d'avoir accepté de suivre et évaluer ce travail.

Monsieur le Professeur Mircea Polosan

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté d'examiner notre travail. Votre travail scientifique dans le domaine des TOC est pour nous une source d'inspiration.

Mme le Docteur Anne Sauvaget

Merci d'avoir accepté de lire mon travail et de faire partie de mon jury. Votre dynamisme et votre rigueur scientifique sont pour nous un modèle

Mr le Professeur Bruno Aouizerate

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Merci de m'avoir permis de collaborer avec votre équipe à travers le projet STOC2.

Mme le Dr Nathalie André-Obadia

Merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury. Votre enseignement a été pour nous marquant et c'est un grand honneur et plaisir de pouvoir vous associer à ce travail.

Mr le Dr Jérôme Brunelin

Vous m'avez l'honneur de me confier ce projet de recherche dont vous êtes un des initiateurs. Merci pour votre curiosité, votre enthousiasme ainsi que vos qualités humaines dont nous avons pu profiter tout au long de ce travail.

Mr le Pr Pierre Fourneret

Merci d'avoir accepté de participer à mon comité de thèse. Vos remarques et votre soutien nous a été précieux.

Je tenais à remercier tous les membres de l'équipe de recherche PSY-R² en particulier Caroline Damasceno (ARC) sans qui ce travail n'aurait jamais été possible, les Dr Frédéric Haesebaert et Philippe Vignaud pour leur aides précieuses ainsi que Florent le Camus pour avoir fait progresser par ses questions ce projet.

Je souhaiterais remercier le conseil de la recherche du centre hospitalier du Vinatier qui a accepté de financer ce projet de recherche.

Je remercie ma famille, mes amis pour le plaisir qu'il m'offre d'être à leurs côtés.

Je remercie les enseignants de l'école doctorale Neurosciences et Cognition de Lyon d'avoir su éveiller ma curiosité, ma motivation à développer des travaux de recherche.

Je remercie enfin les patients pour leur confiance et pour avoir accepté de participer à ces projets de recherche.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Introduction générale	19
PARTIE A : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES	21
.1. Les TOC	22
.1.1. Définitions	24
Épidémiologie	27
.1.2. Clinique dimensionnelle	34
.1.3. Insight	43
.1.4. Pronostic.....	44
.1.5. Diagnostics différentiels et comorbidités	45
.2. Physiopathologie des TOC	50
.2.1. Études de neuro-imagerie chez les patients présentant des TOC	52
.2.2. Les principales structures impliquées dans les TOC.....	61
.2.3. Neurotransmetteurs et TOC.....	81
.2.4. Modèles neurocognitifs.....	84
.3. Les TOC résistants	90
.3.1. Évaluation et définition de la résistance	92
.3.2. Réponse placebo	96
.3.3. Principe de prise en charge	97
.3.4. Psychoéducation	98
.3.5. Psychothérapies	99
.3.6. Pharmacothérapie.....	108
.3.7. Techniques de neuromodulations.....	115
.4. La stimulation transcrânienne par courant électrique continu (tDCS)	128
.4.1. Principe :.....	129
.4.2. Utilisation de la tDCS dans les TOC	134
.5. Excitabilité corticale	140
.5.1. Introduction.....	141
.5.2. Principe.....	142

.5.3.	TMS simple choc.....	144
.5.4.	TMS double choc (Figure 19).....	145
.5.5.	Excitabilité et TOC	147
.6.	Synthèse	148
.6.1.	Physiopathologie des TOC.....	149
.6.2.	tDCS	152
.6.3.	Étude 1 : Hypothèse	153
.6.4.	Étude 2 : Hypothèse	154
.6.5.	Étude 3 : Hypothèse	155
PARTIE B :	TRAVAUX EXPERIMENTAUX.....	156
	ETUDE 1 : Intérêt de la tDCS dans les TOC résistants : étude ouverte.....	157
	ETUDE 2 : Intérêt de la tDCS dans les TOC résistants : étude contrôlée randomisée versus placebo.	
	Etude clinique	166
.1.1.	Objectifs de l'étude	168
.1.2.	Description de l'étude	169
.1.3.	Réalisation pratique du protocole (Figure 24)	179
.1.4.	Articles.....	185
	ETUDE 3 Intérêt de la tDCS dans les TOC résistants : étude contrôlée randomisée versus placebo.	
	Étude neurophysiologique	212
.1.1.	Objectifs de l'étude	213
.1.2.	Description de l'étude	214
.1.3.	Article	218
DISCUSSION		219
	tDCS dans les TOC résistants : faisabilité et intérêt clinique	220
.1.1.	Synthèse des résultats.....	221
.1.2.	Validité des résultats	222
.1.3.	Mise en perspective avec la littérature.....	225
.1.4.	Quelles perspectives d'optimisation de l'usage de la tDCS dans les TOC résistants	227
.1.5.	Conclusion	238
	tDCS dans les TOC résistants : effets électro-physiologiques comme marqueur précoce de réponse	
	239

.1.1. Synthèse des résultats.....	240
.1.2. Validité des résultats	241
.1.3. Mise en perspective avec la littérature.....	243
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	245
BIBLIOGRAPHIE.....	249
AUTRES TRAVAUX.....	287
ANNEXES	303

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Age de début des toc selon Ruscio et collaborateurs (Ruscio et al. 2010a) (hommes en noir, femmes en gris).....	29
Figure 2 Modèle à cinq dimensions d'après Bloch et al. 2008 (Michael H Bloch et al. 2008)	36
Figure 3 Comorbidités dans une population de 630 patients présentant des TOC (Euripedes Constantino Miguel et al. 2008).....	48
Figure 4 Pathologies du spectre obsessionnel et compulsif dans sa forme étendue.....	49
Figure 5 Rôle du cortex cingulaire antérieur rostral dans la régulation du niveau de contrôle d'après (Shenhav, Cohen, et Botvinick 2016)	63
Figure 6 Les boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales d'après (Jahanshahi et al. 2015)	67
Figure 7 Circuits cortico-striato-thalamo-corticaux d'après Redgrave al (2010).....	68
Figure 8: Circuits des ganglions de la base (d'après Boraud et al. In press). GPe : globus pallidum externe ; GPi : glonus pallidum interne ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire réticulé ; STR : striatum ; VTA : aire ventrale tegmentale antérieure	70
Figure 9 Anatomie du cervelet (vue supérieure) d'après (Schmahmann 2018).....	72
Figure 10 Topographie fonctionnelle au sein du cervelet (d'après Guell et al. 2018))	74
Figure 11 Connexions à distance des différentes zones du cervelet (d'après Guell et al. 2018)	75
Figure 12 La synapse glutamatergique. d'après (Pittenger, Bloch, et Williams 2011)	82
Figure 13 Arbitrage entre les deux modes d'action d'après Gruner et al. 2016 (Gruner et Pittenger 2017).....	87
Figure 14 Modèle de Szechtman et Woody. (Yedasentience : sentiment de sécurité ; néologisme venant de l'hébreux "yeda" (savoir) et du latin sentir (sentir) (Szechtman et Woody 2006) ..	89
Figure 15 Définitions des stades de réponse dans les TOC (Pallanti et Quercioli 2006).....	94
Figure 16. Stade de résistance selon (Pallanti et Quercioli 2006)	95
Figure 17 Représentation des différents montages d'électrode proposés dans les TOC (Brunelin et al. 2018).....	136
Figure 18 Le potentiel évoqué moteur	142
Figure 19 Paradigme de stimulations "paired pulses" (PP) en stimulation magnétique transcrânienne.....	146

Figure 20 Physiopathologies des TOC	150
Figure 21 Localisation des électrodes de stimulation (anode en rouge, cathode en bleu)	171
Figure 22. Déroulement de la stimulation dans le groupe sham (A) et le groupe actif (B)	172
Figure 23. Échelle d'évaluation des effets indésirables.....	175
Figure 24 organisation générale du protocole de stimulation par courant continu (tDCS) chez les patients souffrants de TOC résistants.....	180
Figure 25. Installation des électrodes d'EMG sur le patient.....	215
Figure 26. Simulation de la diffusion du courant électrique. L'intensité du courant électrique est représentée par un gradient allant de 0 (bleue) à 1 (rouge). Simulation réalisée par SimNIBS 2.0.1.....	229
Figure 27 Spécialisation en terme de mode d'apprentissage d'après (Doya 2000).....	233
Figure 28 Le cortex permet l'automatisation des mouvements (pour gagner en rapidité en efficacité) par des phénomènes d'apprentissage conditionné ». Le cervelet supervise les actions et la précisions lors d'un apprentissage supervisé d'après (Houk et al. 2007)	233

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Résultats de la meta-analyse de Eng et collaborateurs (2015) portant sur des études VBM cerveau entier (BA : Broadman Area, ALE : activation-likelihood estimation, ROI : region of interest), MNI : Montreal Neurological Institute.	54
Tableau 2 Résultats de l'étude multi-centrique De Wit et al. (2014). BA : Broadman Area ; MNI : Montreal Neurological Institute.	55
Tableau 3 Résultats de la méta-analyse de Eng et collaborateurs (2015) portant sur l'anisotropie fractionnelle (FA). ALE : activation-likelihood estimation.	56
Tableau 4 Meta-analyse des travaux d'IRMf lors de la réalisation de tâche cognitive executive de Eng et collaborateurs (2015). ALE : activation-likelihood estimation.	58
Tableau 5 Études de neuro-imagerie rapportant des anomalies au niveau du cervelet	78
Tableau 6. Études sur la stimulation cérébrale profonde dans les TOC réfractaires. ALIC: anterior limb of internal capsule ; BNST: bed nucleus of stria terminalis (noyau du lit de la strie terminale) ; ITP : inferior thalamic peduncle (pédoncule thalamique inférieur) ; NAC : noyau accumbens ; NAC r : noyau accumbens droit ; sLMFB : superolateral branch medial forebrain bundle (branche supero-latérale du faisceau médian du télencéphale) ; STN : subthalamic nucleus (noyau sous-thalamique) ; VS/VN : ventral capsule/ventral striatum (striatum ventral, capsule ventrale).....	120
Tableau 7 Études contrôlées randomisées de rTMS dans les TOC	126
Tableau 8 Principales caractéristiques et résultats des publications portant sur l'efficacité de la tDCS dans les TOC résistants (Brunelin et al. 2018)	137
Tableau 9 (suite) Principales caractéristiques et résultats des publications portant sur l'efficacité de la tDCS dans les TOC résistants (Brunelin et al. 2018)	138
Tableau 10 Évaluations au cours du protocole.....	180
Tableau 11. Ensemble des sujets ayant reçu un traitement par tDCS active.....	234
Tableau 12. Analyse des sujets ayant reçu un traitement tDCS actif en ouvert ou dans le cadre de l'étude randomisée.	236
Tableau 13. Suivi des patients traités dans l'étude ouverte et l'étude randomisée	237

ABBREVIATIONS

ALIC: anterior limb of internal capsule (bras antérieur de la capsule interne)

ACT : acceptance and commitment therapy

ANOVA: analysis of variance (analyse de la variance)

BNST: bed nucleus of stria terminalis (lit de la strie terminale)

CCA : cortex cingulaire antérieur

CDLPF: cortex dorso-latéral prefrontal

COF: cortex orbito-frontal

CSP: cortical silent period (période de silence cortical)

CSTC: boucle cortico-striato-thalamo-corticale

EMDR: eye movement desensitization and reprocessing

ERP : exposition avec prévention de la réponse

ESPT : état de stress post-traumatique

EVC : expected value of control

GPe : globus pallidum externe

GPi : globus pallidum interne

ICF : intra-cortical facilitation

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IRS : inhibiteur non spécifique de la recapture de la sérotonine

ISRS : inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine

ITP : inferior thalamic peduncle (pédoncule inférieur du thalamus)

LICI: long interval cortical inhibition

LTD: long term depression

LTP: long term potentialisation

MBSR : mindfulness based stress reduction

NAC : noyau accumbens

NACr : noyau accumbens

NNT : nombre de patients à traiter

PEM: potentiel évoqué moteur

RMT : resting motor threshold (seuil moteur de repos)
rTMS : stimulation magnétique transcrâniene répétée
SCP : stimulation cérébrale profonde
SICI: short interval cortical inhibition
slMFB : superolateral branch medial forebrain bundle (branche supero-latérale du faisceau médian du télencéphale)
SMA : supplementary motor area (aire motrice supplémentaire)
SNc : substance noire compacte
SNr : substance noire réticulée
STR : striatum
STN : subthalamic nucleus (noyau sous-thalamique)
TCC : thérapie cognitive et comportemental
TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TDCS : transcranial direct current stimulation
TEP : topographie par émission de positons
TEMP : tomographie d'émission monophotonique
TMS : stimulation magnétique transcrâniene
TOC : trouble obsessionnel et compulsif
TSA : troubles du spectre autistique
TSOC : troubles du spectre obsessionnel et compulsif
VBM : voxel based morphometry
VS/VN : striatum ventral, capsule ventrale
VTA : ventral tegmental area (aire ventrale tegmentale antérieure)

Introduction générale

Notre travail de thèse a consisté à mettre en place une nouvelle approche thérapeutique dans les TOC résistants en utilisant une technique de neurostimulation non-invasive : la tDCS (transcranial direct current stimulation).

Nous présenterons dans un premier temps une analyse de la littérature pour tenter de présenter le phénotype clinique de la pathologie obsessionnelle et compulsive, faire le point sur les prises en charge existantes et sur les modèles neurobiologiques du trouble. Nous présenterons ensuite un rappel des connaissances sur l'intervention que nous allons utiliser : la tDCS et l'outil de mesure que nous avons utilisé pour tenter de proposer un marqueur précoce de réponse : la mesure de l'excitabilité corticale par stimulation magnétique transcrânienne (TMS).

Nous envisagerons ensuite les trois études que nous avons réalisées : une étude ouverte pour évaluer la faisabilité de cette approche, une étude randomisée pour en confirmer l'intérêt en termes d'efficacité, une étude de l'évolution de l'excitabilité corticale après le traitement par tDCS.

PARTIE A : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

.1. Les TOC

Le danger que l'on pressent, mais que l'on ne voit pas, est celui qui trouble le plus.

Jules Cesar

.1.1.Définitions

Obsessions : irruption de pensées, impulsions, représentations en désaccord avec la pensée consciente du sujet, (mais perçues comme provenant de son esprit) ayant pour caractéristiques :

- d'être récurrentes et persistantes
- d'être ressenties comme intrusives et inappropriées selon les valeurs du sujet au moins à certains moments de l'affection (caractère egodystonique)
- provoquant anxiété-inconfort le plus souvent au moins à certains moments de l'affection
- le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions
- ce ne sont pas des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle
- le sujet reconnaît que ces pensées, impulsions ou représentations proviennent de sa propre activité mentale (elles ne sont pas imposées de l'extérieur comme dans le cas des pensées imposées)

Elles peuvent être de nature :

Phobique : craintes spécifiques qui existent en dehors de l'exposition (contamination...)

Ideatives: rumination d'une idée concrète (scrupulosité) ou abstraite (métaphysique..)

Impulsive : craintes de la réalisation, d'un acte absurde, immoral, criminel, en dehors de situation évocatrice

Compulsions: comportements répétitifs (lavage de main, ordonner, ranger, vérifier...) ou actes mentaux (compter, répéter des mots...)

- que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible .
- qui sont destinés à neutraliser ou diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés
- qui sont sans relation réaliste avec ce qu'ils proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.
- qui ne sont pas source de plaisir au-delà du soulagement de l'angoisse

Rituels : actes rigides et stéréotypés obéissant à des règles idiosyncrasiques ayant un caractère conjuratoire. Exemples : Arithmomanie, nomatomanie (recherche signification d'un mot), lavage

Épidémiologie

.1.1.1. Prévalence, incidence

La prévalence des TOC sur la vie entière est estimée entre 1 et 2% avec des chiffres de prévalence variant entre 0.3 à 3% selon les études (Ruscio et al. 2010a). L'incidence des TOC a été évaluée entre 0.12 et 0.79% par an. La variabilité de ces estimations serait due à des paramètres méthodologiques : questionnaires utilisés, type de critères diagnostiques, formation des personnes menant les interviews (cliniciens ou non). Il existerait une variation saisonnière de l'incidence de faible amplitude avec une plus grande fréquence de l'incidence en Automne (de Graaf et al. 2005). La fréquence des TOC semble relativement stable dans les différents pays du monde à l'exception de Taïwan qui présentait une prévalence plus faible (0.7% sur la vie entière), mais cette faible prévalence est retrouvée pour tous les troubles mentaux à Taïwan (Fontenelle, Mendlowicz, et Versiani 2006). Plus récemment a été évoqué l'existence d'un gradient de prévalence avec une prévalence plus importante dans les régions de latitude élevée (Coles et al. 2018) possiblement en raison de l'impact sur les rythmes circadiens. Une importante proportion de patients ne sont pas traités ou traités tardivement pour leur TOC : par exemple, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an dans une consultation de médecine générale est seulement de 0.016% pour une étude Hollandaise, (Veldhuis et al. 2012) ; un délai de 11 ans entre le premier traitement adapté et le début du trouble a été retrouvé dans une étude rétrospective (Pinto et al. 2006); moins d'un tiers des patients reçoivent un traitement spécifique et adapté aux TOC (Ruscio et al. 2010b).

.1.1.2. Âge de début

La prévalence des TOC chez les enfants et adolescents est difficile à estimer puisque les prévalences retrouvées dans les études varient de 0.1% à 4%. Il semblerait que la prévalence augmente à la fin de l'adolescence (16-18 ans) pour atteindre des taux de 3-4%. L'âge de début des TOC serait en moyenne de 20-25 ans. L'apparition des premiers symptômes remonterait à l'adolescence ou l'enfance pour plus de la moitié des patients (Karno et al. 1988). Le début du trouble est souvent progressif ; les premiers symptômes précédant l'apparition du trouble de 5 ans en moyenne (Coles, Johnson, et Schubert 2011). Le début serait plus progressif chez les femmes, et lorsque les compulsions constituent le premier symptôme. L'analyse de l'âge de début semble

indiquer une répartition de type bimodal. On décrit un type à début précoce (<16 ou 18 ans) avec un âge moyen de 11 ans, début possible dès 5 ans avec apparition des premiers symptômes possibles dès 2 ans et un type à début tardif (>16-18ans) avec un âge moyen de 23 ans mais des débuts au-delà de la trentaine sont possibles (Figure 1) (Pinto et al. 2006). Le fait que la prévalence chez les enfants et chez les adultes soit similaire bien qu'il y ait de nouveaux cas se déclarant à l'âge adulte indiquerait que certains cas déclarés dans l'enfance ont une évolution résolutive. Une méta-analyse des études de suivi des patients avec TOC dans l'enfance ou l'adolescence montre que seulement 41% des cas déclarés dans l'enfance se maintiennent à l'âge adulte (Stewart et al. 2004) Les TOC à début précoce auraient des caractéristiques différentes de ceux à début à l'âge adulte avec entre autres : surreprésentation des garçons (près de deux tiers des patients) par rapport aux filles, des antécédents familiaux de TOC plus fréquents, une comorbidité plus fréquente avec des tics et des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, une plus grande sévérité symptomatique indépendamment de la durée de la maladie (Sobin, Blundell, et Karayiorgou 2000). Les thématiques suivantes seraient plus fréquentes dans les formes à début précoce : religion, sexualité, agressivité, symétrie, vérification, répétition (et toucher des objets), accumulation (Taylor 2011). Les formes à début précoce sont marquées par la grande fréquence des comorbidités (>50%), (Douglass et al. 1995) avec différentes pathologies : troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles du comportement perturbateurs, tics, syndrome de Gilles de la Tourette, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), troubles du développement du langage (Sobin, Blundell, et Karayiorgou 2000) énurésie, trouble du spectre autistique. L'association TOC et TDAH, constituerait un sous-type particulier, puisque l'on retrouve une surreprésentation des antécédents de TDAH chez les apparentés chez les patients présentant un TOC avec TDAH associé (D. Geller et al. 2007). La survenue de TOC chez l'enfant pose des problèmes de diagnostics différentiels spécifiques en particulier avec les conduites ritualisées rentrant dans le cadre du développement normal : rituels infantiles de la marche, du coucher et du sommeil.

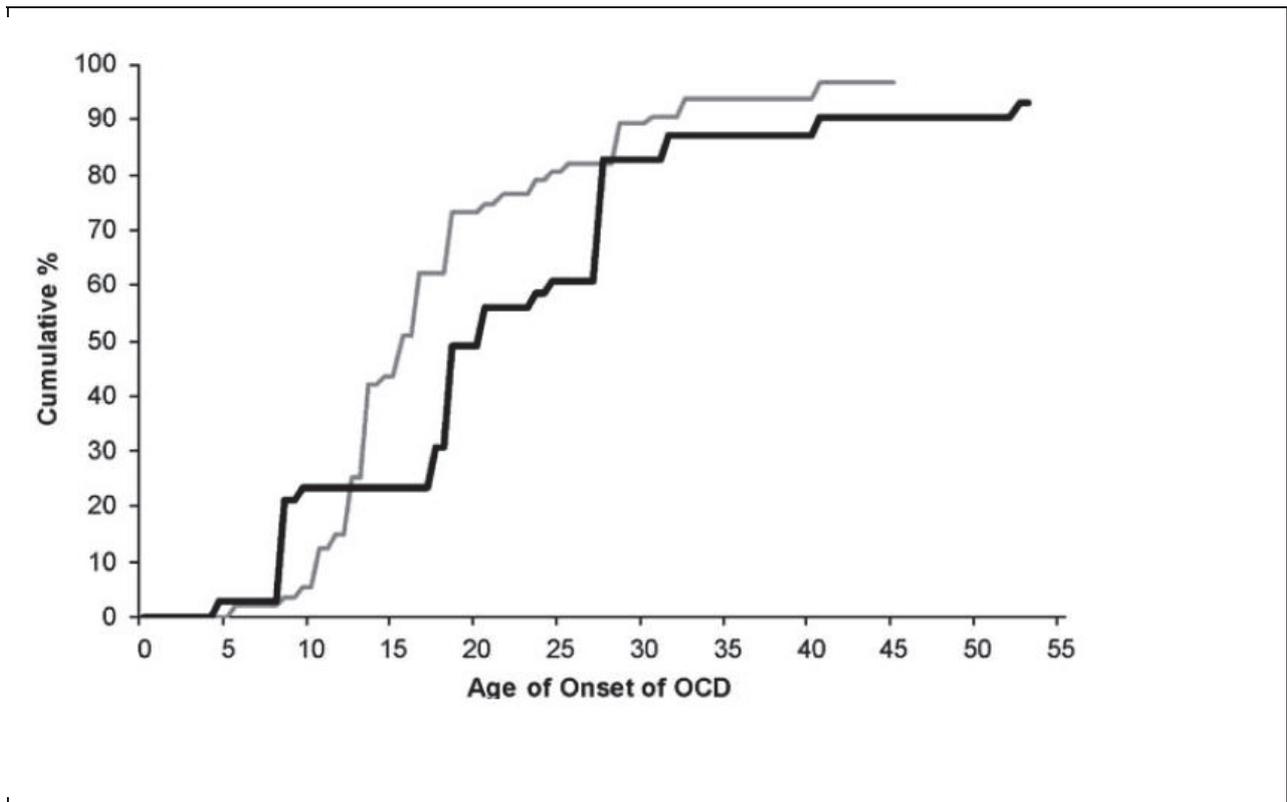


Figure 1 : Age de début des toc selon Ruscio et collaborateurs (Ruscio et al. 2010a) (hommes en noir, femmes en gris)

.1.1.3. Différences en fonction du genre

Il semble exister des différences démographiques, cliniques et génétiques en fonction du sexe des patients (Mathis et al. 2011) Contrairement aux autres troubles anxieux, on ne retrouve pas de prédominance du sexe féminin dans les études épidémiologiques. En revanche, il semblerait que l'âge de début soit différent entre les deux sexes avec une plus grande fréquence des débuts précoces chez les garçons.

La maladie est plus précoce chez les garçons avec une forte incidence chez les garçons dès l'enfance (25% de début avant 10 ans) (Ruscio et al. 2010b) Le pronostic évolutif semble plus péjoratif chez les hommes avec plus de formes chroniques, un impact social plus important. Les comorbidités

avec les tics, les pathologies addictives sont plus fréquentes chez les hommes. Les thématiques sexuelles, religieuses ou agressives sont plus fréquentes chez les hommes.

L'incidence des TOC semble augmenter chez les filles rapidement à partir de 10 ans avec un pic à l'adolescence. Les thématiques de contamination/lavage sont plus fréquentes chez les femmes ainsi que les comorbidités avec les troubles du comportement alimentaire et les troubles du spectre impulsifs. Les facteurs hormonaux semblent jouer un rôle chez les femmes avec une apparition ou une majoration possible des symptômes dans le post-partum, lors de la ménopause, en période prémenstruelle ou menstruelle (Forray et al. 2010) (Vulink et al. 2006). La grossesse et le post-partum sont des périodes présentant un sur-risque de TOC par rapport à la population générale féminine avec un facteur de risque de 1.45 pendant la grossesse et de 2.38 dans le post-partum (Russell, Fawcett, et Mazmanian 2013). Les formes de TOC débutant dans le post-partum se caractérisent par la fréquence des thématiques de contamination/lavage, agressivité/vérification et par la fréquence de la comorbidité avec la dépression (38.9%) (Zambaldi et al. 2009).

Les différences dans l'âge de début entre les sexes pour être lié comme pour la schizophrénie à des différences dans la maturation de zone cérébrales (McCarthy et Arnold 2011) impliquées dans les TOC (Maia, Cooney, et Peterson 2008).

.1.1.4. Milieu familial

Un mode éducatif marqué par la rigidité, un haut niveau d'exigence a classiquement été associé à la survenue à l'âge adulte de TOC dans les travaux psychanalytiques. C'est particulièrement la précocité ou la sévérité excessive de la condamnation non seulement des comportements mais aussi des pensées, émotions jugées négativement dans la famille qui pourraient constituer un facteur de risque. Cependant les données empiriques sur les relations familiales et le mode éducatif des personnes présentant des TOC sont peu nombreuses. Dans des études rétrospectives, certains auteurs notent une association entre obsessionnalité et perception des parents comme « sur-protecteurs » (Yoshida et al. 2005) (Cavedo et Parker 1994) (Ehiobuche 1988) Néanmoins d'autres études ne retrouvent pas cette association (Parker et al. 1997) ou montrent une absence de spécificité vis à vis d'autres troubles anxieux ou la dépression (Turgeon et al. 2002) (Merkel et al. 1993) (Vogel, Stiles, et Nordahl 1997). Il n'existe pas d'étude prospective sur le sujet. Le rôle

déterminant des relations parentales dans l'enfance est donc à considérer avec prudence. Le psychanalyste Edmund Bergler a souligné par ailleurs que les relations parentales ne sauraient être considérées comme un facteur déterminant directe de la survenue des TOC, mais que ce sont les élaborations internes que l'enfant a de ses expériences qui ont des effets plus tenaces (Bergler 2001)

.1.1.5. Ethnie, culture, religion

La fréquence du trouble ne semble pas varier selon l'ethnie ou la culture (Horwath et Weissman 2000)). En revanche il existe des variations de la présentation en fonction de la culture (Fontenelle et al. 2004) avec par exemple une plus grande fréquence des thématiques de contamination chez les Américains d'origine africaine ou asiatique par rapport aux Américains d'origine européenne (Wheaton et al. 2013) une grande fréquence des thématiques religieuses en Égypte (Okasha et al. 1994) ou à Israël (D. Greenberg et Witztum 1994), une moindre fréquence des thématiques religieuses en Chine (Li et al. 2009) Ces différences semblent bien liées à la culture et non pas à l'ethnie car elle se modifient chez les migrants (Yorulmaz, Yilmaz, et Gençöz 2004). La religion influence le contenu des obsessions et compulsions mais sans que l'on retrouve d'autres différences (Tek et Ulug 2001) (D. Greenberg et Witztum 1994) L'ethnie semble également influencer le recours au soin : aux USA, les Américains d'origine africaine sont beaucoup plus rarement pris en charge que les Américains d'origine européenne (Himle et al. 2008)

.1.1.6. Antécédents familiaux (facteurs génétiques)

Chez les jumeaux, la concordance pour la pathologie est d'environ 50% chez les jumeaux monozygotes et 80% pour les jumeaux dizygotes (S. J. Kim et Kim 2006) La prévalence des TOC chez les apparentés de premier degré est de l'ordre de 10% (Bienvenu et al. 2000) Cette association est spécifique pour le TOC car il n'est pas retrouvé de fréquence majorée pour les pathologies anxieuses autres que le TOC dans les apparentés des patients (Fyer et al. 2005). Le sur-risque est proportionnel à la proximité génétique par rapport au probant et indiquerait que le poids des facteurs génétiques serait de 47% (D Mataix-Cols et al. 2013) Les proches non-apparentés (conjoint) ont également un risque supérieur à la population générale d'avoir un TOC (Odds ratio de 2.62) (D Mataix-Cols et al. 2013). Les études génétiques n'ont pas permis de mettre en évidence des données solidement répliquées (Fernandez, Leckman, et Pittenger 2018). Les gènes qui pourraient être impliqués dans la vulnérabilité au trouble coderaient pour des protéines intervenant

dans la transmission sérotoninergique (HTR2A, SLC6A4, MAOA) ou catécholinergique (COMT, MAOA) mais également glutamatergique SLC1A1, EAAT3 et GRIN2B (sous-unité 2B du récepteur NMDA) (Marinova, Chuang, et Fineberg 2017) (Fernandez, Leckman, et Pittenger 2018).

.1.1.7. Facteurs de risques environnementaux

Plusieurs facteurs de risque ont été décrits dans les études épidémiologiques.

Une étude épidémiologique récente sur un registre Suédois retrouve une association entre la survenue de TOC et la survenue de facteur de stress périnataux : tabagisme maternelle, prématurité, faible poids, accouchement par césarienne ou présentation par le siège (Brander et al. 2016). Un lien entre l'infection par *Toxoplasma Gondii* et l'émergence de TOC a été suggéré à plusieurs reprises sur l'existence d'une augmentation de la prévalence des TOC chez les patients présentant des IgG dirigées contre *Toxoplasma Gondii* (Akaltun, Kara, et Kara 2018) (Flegr et Horáček 2018) (Miman et al. 2010).

La survenue de traumatismes précoces dans l'enfance semble associer à la survenue de TOC (Lafleur et al. 2011) (Caspi et al. 2008) (Gershuny et al. 2008). Cependant cette association est discutée ; certaines études ne la mettent pas en évidence (Selvi et al. 2012); d'autres études semblent indiquer que cette association n'est pas directe mais médiée par l'alexithymie et le développement d'un attachement de type insécure (Carpenter et Chung 2011).

La déclenchement d'un TOC par un événement de vie stressant a souvent été évoqué mais les données empiriques validant cette hypothèse proviennent principalement d'études rétrospectives. En utilisant un outil standardisé (*Interview of recent life events* (Paykel 1997) la fréquence de survenue d'un événement de vie important dans l'année précédant l'apparition du TOC varie entre 37% (Real et al. 2011) et 60% (Rosso et al. 2012) Il existerait bien sur probablement une interaction avec la personnalité avec chez les patients développant un TOC une sensibilité plus importante à certains événements de vie (Gothelf et al. 2004) Les études épidémiologiques rapportent une association entre la survenue d'un traumatisme et l'apparition d'un TOC indépendamment de la survenue d'un état de stress post-traumatique (ESPT) (Boudreaux et al. 1998) (Mathews, Kaur, et Stein 2008). Les patients ayant vécu un événement de vie stressant dans l'année précédant le début

du trouble ont un âge de début plus tardif, moins d'antécédents familiaux de TOC, présenteraient plus souvent des symptômes de contamination (Real et al. 2011) ou somatique (Rosso et al. 2012).

La consommation de cocaïne a été retrouvée comme un facteur de risque de développer un TOC dans l'analyse prospective des données de l'*Epidemiological Catchment Area study* ; ces patients consommaient aussi d'autres toxiques comme du cannabis ; la spécificité de la cocaïne ne peut donc être retenue (Blom, Koeter, et al. 2011) (Crum et Anthony 1993).

.1.2.Clinique dimensionnelle

Le tableau de TOC comprend classiquement des obsessions, des compulsions et des phénomènes d'évitement. Les rituels sont des formes de compulsions complexes dont le déroulement est stéréotypé. En dehors, de leur tendance à la répétition, les rituels ont pour caractéristique d'être constitué d'un grand nombre d'actes moteurs non fonctionnels (Zor et al. 2009) La présence associée d'obsession et de compulsion bien que très fréquente (96% dans l'étude du DSM IV, (Foa et al. 1995) n'est pas obligatoire et certains patients ne présentent peu (forme très peu élaborée) ou pas d'obsession entre autres dans les compulsions de rangement, de symétrie ou dans les formes associées aux tics (ainsi que chez les patients à la longue évolution). Des formes purement obsessionnelles (2%) (Foa et al. 1995) avec des thématiques religieuses, sexuelles, agressives, ont également été décrites mais elles semblent en fait rares lorsqu'on prend le soin de rechercher les rituels mentaux et les recherches de réassurance compulsive auprès de l'entourage (Williams et al. 2011).

Les caractéristiques des TOC étant multiples, plusieurs classifications ont été proposées (E C Miguel et al. 2005): selon la dichotomie obsession/compulsion, selon l'âge de début, le type de biais cognitifs présentés (doute pathologique, surestimation du risque...), le degré d'insight , l'association aux tics (Leckman et al. 2010) les thématiques des symptômes. Lee and Kwon ont proposé de distinguer les obsessions autogènes (sans stimulus déclenchant évidents, fortement egodystoniques, consistant en des pensées interdites), des obsessions réactionnelles (avec un stimulus déclencheur, relativement réalistes, et associées à des rituels ayant un lien logique avec l'obsession) (Lee et Kwon 2003). Les modèles se basant sur une approche catégorielle, sont de moins en moins privilégiés du fait des difficultés pour établir des groupes de patients réellement homogènes. A l'instar de ce qui a pu être fait dans la schizophrénie, un modèle dimensionnel a été proposé dans les TOC se basant entre autres sur les différentes thématiques d'obsessions et de compulsions (D Mataix-Cols, Rosario-Campos, et Leckman 2005)

.1.2.1. Thématiques des symptômes

Il existe une grande diversité des thématiques des symptômes des TOC au niveau interindividuel. Des études en analyse factorielle sur les principaux outils psychométriques ont permis de mettre

en évidence 4 dimensions de thèmes dans les TOC (Michael H Bloch et al. 2008): symétrie, lavage, pensées interdites et accumulation ou 5 dimensions (Brakoulias et al. 2013): symétrie-rangement, contamination-lavage, accumulation, obsessions agressives-vérification et sexuelle-religieuse (Figure 2). Ces dimensions symptomatiques sont stables dans le temps chez un même patient (Fernández de la Cruz et al. 2013) et pourraient être associées à des corrélats neuronaux (Harrison et al. 2013) facteurs génétiques, comorbidités et réponses aux traitements spécifiques pour chacune d'entre elles (D Mataix-Cols 2006) Il existe assez souvent chez un même patient des symptômes se rattachant à plusieurs dimensions, cependant les passages d'une dimension à une autre sont assez rares. A partir de ces données, une échelle psychométrique dimensionnelle a été développée : la *Dimensionnal Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (DY-BOCS) qui comprend un auto-questionnaire de 88 items suivi d'un hétéro-questionnaire évaluant la fréquence, l'angoisse, la gêne liées à ce symptôme. La DY-BOCS comprend six dimensions (Rosario-Campos et al. 2006) approximativement similaire aux modèles à cinq dimensions avec une dimensions obsessions et compulsions diverses en plus.

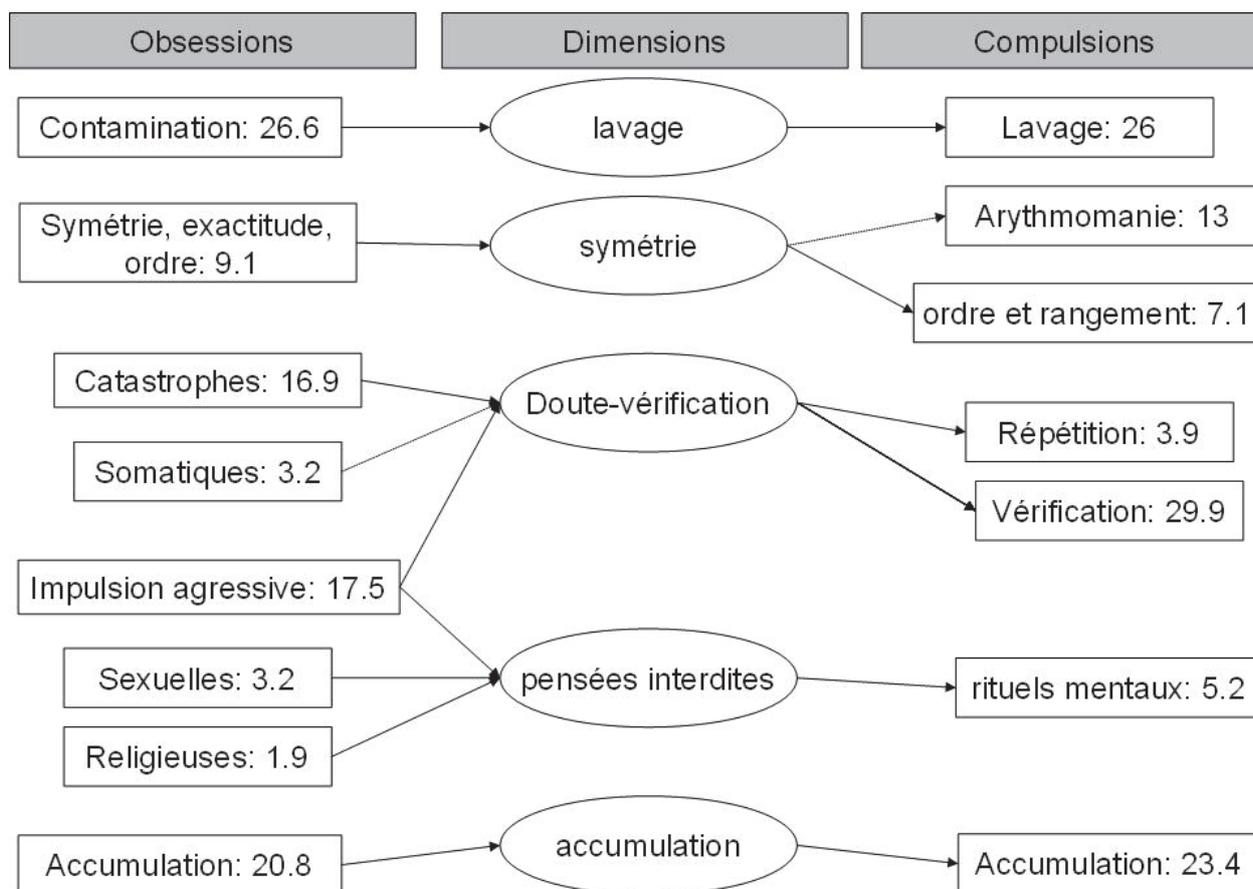


Figure 2 Modèle à cinq dimensions d'après Bloch et al. 2008 (Michael H Bloch et al. 2008)

.1.2.1.1. Obsessions de contamination et compulsions de lavage

Ce sont à 80 % des femmes. L'installation des troubles est souvent rapide. Les obsessions sont déclenchées par des stimuli environnementaux. Ils évitent la situation ou l'annulent par des rituels de lavage. Le rituel est, par exemple, de se laver 10 fois les mains ; le comportement d'évitement consiste à ne pas toucher les poignées de porte, d'ouvrir les portes avec son coude, de porter en permanence des gants. Ces rituels entraînent une réduction rapide de l'anxiété.

.1.2.1.2. 2. Obsessions de catastrophes et compulsions de vérification et répétition

Ce sont aussi fréquemment des hommes que des femmes. Le début des troubles est en général progressif. Les obsessions de catastrophes sont des pensées sur la survenue d'un accident qui pourrait se produire du fait de leur responsabilité : mettre le feu ou être à l'origine d'un accident par négligence, renverser un piéton en voiture sans s'en rendre compte... Les patients cherchent à prévenir des catastrophes possibles dans le futur par des rituels de vérification et de répétition : vérifier électricité, gaz, voiture, la place d'objets dangereux de peur d'être par mégarde à l'origine d'un décès ou d'un accident. Comme les patients avec ce type de TOC ne peuvent jamais être certains du futur, le rituel n'entraîne souvent que difficilement une décroissance de l'anxiété.

Les obsessions à thématique somatique comprennent la peur d'être atteint d'une maladie et les obsessions portant sur l'aspect d'une partie de son corps. Ces obsessions peuvent rentrer dans le cadre d'un TOC si les critères diagnostiques de l'hypocondrie ou d'une dysmorphophobie (*body dysmorphic disorder*) ne sont pas présents. Ces obsessions entraînent des vérifications compulsives soit de l'absence de maladie auprès de professionnels de santé soit de son apparence physique (miroir, questionnement d'autrui).

.1.2.1.3. Obsessions à type d'impulsion agressive, de thème sexuel, religieux et rituels mentaux

Les obsessions à type d'impulsion agressive sont des pensées ou des images mentales intrusives ayant pour thème : perdre le contrôle de soi et commettre un acte répréhensible : violence envers autrui ou soi même, images de violence ou d'horreur, peur de laisser échapper des obscénités ou des insultes, peur de faire quelque chose qui mette dans l'embarras, peur de voler des choses. Les obsessions à thématique sexuelle sont des pensées, des images ou une impulsion à propos de la sexualité dont le contenu est jugé répréhensible par la personne (homosexualité, inceste...). Leur fréquence varie de 3.2% à 13.3% (Grant et al. 2006). Les obsessions à thématique religieuse comprennent des préoccupations excessives liées au bien et au mal, à la moralité, des préoccupations liées aux sacrilèges et aux blasphèmes. Elles s'associent possiblement à des prières ou rituels religieux compulsifs. La fréquence de ces obsessions est très variable selon les cultures

et le degré de religiosité (Siev, Baer, et Minichiello 2011). Le terme de scrupulosité est parfois utilisé pour décrire cette dimension. Toutes les obsessions consistant en une impulsion de faire quelque chose de répréhensible (obsession agressive, sexuelle, religieuse) rentre dans le cadre des « phobies d'impulsion » ou pensées interdites qui posent parfois la question de la distinction avec un syndrome d'influence avec des pensées imposées ou d'une pathologie du spectre impulsifs lorsque l'acte n'est pas réellement en opposition avec la pensée du sujet et peut être source de plaisir (paraphilie, psychopathie...). Les rituels mentaux sont des compulsions à type de pensées, de mots que les patients se représentent mentalement. Les symptômes associés à cette thématique ont fréquemment une évolution fluctuante (Kichuk et al. 2013).

.1.2.1.4. Obsessions d'ordre, de symétrie, d'exactitude et compulsions d'ordre et de rangement et arythmomanie

Ses obsessions consistent en un souci extrême de l'ordre, la symétrie, l'exactitude. Les comportements compulsifs de rangement, d'alignement peuvent ou non être sous tendus par des pensées magiques (« en faisant ce rituel parfaitement, j'éviterai la survenue d'une catastrophe » par exemple : ma mère aura un accident si je ne range pas les choses exactement à leur place). Ces patients ont des exigences de rangement et d'ordre qui vont au-delà des critères sociaux même les plus rigoureux et qui se caractérisent par une grande rigidité dans l'enchaînement des actions, leurs réalisations selon des critères idiosyncrasiques (alignement des objets, symétrie des objets, marche sur les lignes du sol). L'interruption ou la modification d'une des séquences des rituels entraînent de l'anxiété et provoquent une nouvelle réalisation depuis le début. Les obsessions de symétrie ont une apparition plus précoce que les autres thématiques même en prenant compte le genre et ont une évolution plus chronique que d'autres thématiques (Kichuk et al. 2013).

.1.2.1.5. Obsessions et compulsions liées à l'accumulation

Certains patients présentent des obsessions ayant pour thème la peur de perdre un objet important s'associant à de grandes difficultés à se débarrasser d'objets sans valeur artistique ou sentimentale et à une tendance à accumuler des objets (Pertusa, Frost, et Mataix-Cols 2010) La dimension d'accumulation semble particulièrement à distinguer des autres du fait de spécificités importantes en terme de profil démographique (davantage de célibataires), déficits cognitifs (D

Mataix-Cols et al. 2011), de faible degré d'insight, de comorbidités associées (dépression, ESPT, TADAH, achats compulsifs, tics) et de pronostic (Torres et al. 2012). Environ la moitié des patients avec TOC présentent des symptômes de cette dimension qui n'est cependant pratiquement jamais la seule dimension (Torres et al. 2012). Les spécificités liées à ce symptôme ont nécessité qu'un nouveau diagnostic de « *hoarding disorder* » soit créé dans le DSM V (Mataix-Col et al. 2010) puisqu'il semble exister des patients présentant que ce type de manifestation sans TOC associés. Pertusa et collaborateurs ont tenté de comparer les patients accumulateurs sans TOC associés aux patients avec TOC et des symptômes d'accumulation. L'expression symptomatique semble comparable dans les deux groupes avec cependant des éléments distinctifs chez certains patients avec TOC et symptômes d'accumulation : accumulation d'objets « bizarres », des pensées de catastrophe, rituel de vérification et des rituels mentaux avant de jeter des objets (Pertusa et al. 2008) Il semblerait en fait que la majorité des patients accumulateurs n'ont pas d'autres manifestations de TOC ou d'autres comorbidités, ce qui indiquerait que l'accumulation ne serait pas le plus souvent un trouble secondaire ou s'intégrant dans une autre pathologie psychiatrique.

.1.2.1.6. Autres thématiques

Un certain nombre de thèmes d'obsessions ou de compulsions n'ont pas été intégrés dans les dimensions précédemment citées lors des premières analyses factorielles réalisées sur l'échelle Y-BOCS (voir listes des obsessions de la Y-BOCS) : peur de ne pas dire exactement ce qu'il faut, images parasites, obsessions musicales (Saha 2012), besoin excessif de faire des listes, besoin de toucher ou tapoter... Mais ces symptômes semblent en fait être pour la plupart liés à une dimension particulière (Storch et al. 2007) (Summerfeldt et al. 2004).

.1.2.2. Autres manifestations du TOC

.1.2.2.1. Syndrome de lenteur obsessionnelle, procrastination, perfectionnisme

Certains symptômes de TOC se caractérisent majoritairement par des comportements de doute, d'indécision, d'hyper-méticulosité et de procrastination. Ces patients ou leur entourage se plaignent d'une lenteur excessive pour les actes de la vie quotidienne (par exemple, mettre plusieurs heures

piur se préparer le matin). Les tâches de la vie quotidienne sont exécutées avec une certaine rigidité, fixité, dans un souci de perfection. Rachman a décrit en 1974, le syndrome de lenteur obsessionnel rencontré chez les patients avec TOC (Rachman 1974). De nombreuses controverses persistent au sujet de ce syndrome quant à l'intérêt de sa description, son caractère primaire ou secondaire (Hantouche et al. 1997). En effet, les mécanismes conduisant à cette lenteur semblent pouvoir être multiples : procrastination, obsessions et compulsions d'ordre, de symétrie, de doutes et compulsions de vérification, perfectionnisme. Le syndrome peut être secondaire à un TOC ou à un trouble de la personnalité obsessionnelle (D Veale 1993). Ce tableau correspond probablement à une forme sévère du trouble avec un début souvent précoce des troubles, une symptomatologie obsessionnelle et compulsive marquée, un retentissement sévère et une faible efficacité des prise en charge habituelle (D Veale 1993). La fréquence du syndrome de lenteur obsessionnel semble être de l'ordre de 30% parmi les patients avec TOC (Hantouche et al. 1997). L'apparition rapide d'une lenteur chez un patient TOC doit cependant systématiquement faire éliminer un syndrome dépressif.

Le terme procrastination signifie littéralement la tendance « à tout remettre au lendemain ». C'est une attitude dysfonctionnelle fréquemment présente chez les patients avec TOC ou le début de l'action est fréquemment différée, ce qui pourrait être interprété comme un comportement d'évitement de la prise de décision et du risque de ne pas satisfaire ses exigences quant à cette action. Les patients qui souffrent de la procrastination consultent souvent pour des échecs successifs dans leur vie professionnelle ou sentimentale du fait de leur incapacité à prendre des décisions importantes.

Le perfectionnisme est un trait de personnalité souvent présent chez les patients avec TOC. Il semble exister un lien entre perfectionnisme et symptômes obsessionnels et compulsifs passant par l'intolérance à l'incertitude (Reuther et al. 2013). Le statut du perfectionnisme reste à préciser : doit-il être considéré comme un schéma cognitif ayant un rôle causal dans la survenue des symptômes, est-il une dimension symptomatique se manifestant par une lenteur pathologique, ou est-il simplement un trait de personnalité fréquemment associé mais ne faisant pas partie intégrante des manifestations cliniques du TOC.

.1.2.2.2. *Évitement*

L'évitement est un comportement visant à éviter la confrontation avec une situation anxiogène. Il a été bien décrit et étudié dans différentes pathologies anxieuses telles que les phobies simples, les ESPT, l'agoraphobie. Son rôle dans les TOC semble avoir été sous-estimé jusqu'à récemment. Les comportements d'évitement sont en fait fréquents chez les patients avec TOC. Starcevic et collaborateurs notent ainsi dans une population de 124 patients, 59.7% de patients présentant des évitements (Starcevic et al. 2011) L'évitement est associé à la présence d'obsessions de contamination (80% des patients) et d'obsessions agressives (50%) et à une sévérité plus grande du TOC (McGuire et al. 2012). L'évitement éviterait l'habituation au stimuli anxiogène par absence de confrontation. L'évitement serait un facteur de maintien et d'échec de thérapie cognitive et comportementale lorsqu'il n'est pas pris en compte.

.1.2.2.3. *Troubles du sommeil*

Les troubles du sommeil chez les patients avec TOC n'ont pas été l'objet de beaucoup d'attention ni de la part des cliniciens ni de la part des chercheurs. Il semblerait cependant que les troubles du sommeil sont fréquents avec une diminution de la durée et de l'efficacité du sommeil chez ces patients particulièrement dans les formes sévères (Paterson et al. 2013) (Alfano et Kim 2011) Ces troubles peuvent avoir la même allure que les troubles du sommeil caractéristiques de la dépression mais on rencontre aussi fréquemment des retard de phase (coucher et lever tardif).. Des troubles chronobiologiques seraient un facteur fréquent de maintien des troubles (Lange et al. 2012). Dernièrement, il a été évoqué les troubles chronobiologiques qui pourraient être facilités dans les zones géographiques de latitude élevée seraient responsable d'un gradient de prévalence selon la latitude.

.1.2.2.4. *Conduites suicidaires*

Les conduites suicidaires ont longtemps été considérées comme rares chez les patients avec TOC. Cependant, des études récentes indiquent que le risque suicidaire a été sous-estimé avec une fréquence de 10 à 27% de tentative de suicide sur la vie entière (Torres et al. 2011). Dans une étude prospective de 1 à 6 ans chez 216 patients, Alonso et collaborateurs retrouvent une tentative de suicide sur la période de suivi chez 5 % des patients (Pino Alonso et al. 2010)). Les facteurs

associés aux tentatives de suicide sont la sévérité de la dépression, une comorbidité avec une pathologie addictive ou un ESPT, la sévérité symptomatique des TOC, le fait de ne pas être marié.

.1.3.Insight

La prise de conscience ou insight, c'est-à-dire la capacité à percevoir le caractère excessif et irrationnel des obsessions et compulsions peut présenter un niveau variable ; Elle est variable selon les patients et selon les situations. La majorité des patients ont un bon insight, certains ont un mauvais insight et une minorité (4%) présente une absence d'insight. La prise de conscience peut varier au cours de l'évolution de la pathologie. C'est également un facteur pronostic de l'évolution du trouble à long terme.

.1.4.Pronostic

Les TOC produisent une diminution de la qualité de vie dans tous les domaines (Subramaniam et al. 2013)). Cette altération est proportionnelle à la sévérité des symptômes (Eisen et al. 2006). Les facteurs de mauvais pronostic sont : la durée de la maladie, un début précoce, la présence de comorbidité psychiatrique en particulier dépressive (Jakubovski et al. 2013). Les TOC sont classés parmi les 20 premières causes de handicap pour la population âgée de 15 à 45 ans (Organisation Mondiale de la Santé 2002). L'évolution est le plus souvent chronique mais il existe des formes avec une évolution par épisodes (environ 20%), qui pourrait en fait être liées à la comorbidité avec le trouble bipolaire (Tükel et al. 2007).

.1.5. Diagnostics différentiels et comorbidités

.1.5.1. Diagnostics différentiels

Un certain nombre de diagnostics différentiels peuvent être discutés face à des idées intrusives ou/et des comportements répétitifs inadaptés. Sur le plan des obsessions, il s'agira d'éliminer des ruminations dépressives, des idées délirantes ou un trouble du cours de la pensée d'une pathologie psychotique, des peurs s'intégrant dans un trouble anxieux, des préoccupations excessives ciblées sur un thème s'intégrant dans une hypochondrie, une dysmorphophobie, un trouble du comportement alimentaire ou une addiction à un produit ou comportementale, des intérêts restreints d'un trouble du spectre autistique (TSA). Les compulsions sont à distinguer : dans les compulsions motrices simples : des tics, des stéréotypies (TSA, retard mental), du *punding*, de comportements compulsifs et persévérations, des pathologies neurologiques atteignant le cortex pré-frontal ; dans les formes plus complexes : de comportements répétitifs de réassurance dans les troubles anxieux, de comportement en lien à des préoccupations sur le corps (hypochondrie, dysmorphophobie, troubles du comportement alimentaire), de comportements impulsifs, parfois appelées également addictions comportementales (trichotillomanie, *skin picking disorder...*), de troubles du comportement sous tendus par des mécanismes délirants. Un certain nombre de ces situations posent des questions théoriques complexes de savoir s'il faut considérer les TOC comme une comorbidité ou comme une manifestation intrinsèque d'un autre trouble (dépression, état de stress post-traumatique, schizophrénie, TSA).

.1.5.2. Comorbidités

Les comorbidités sont fréquentes chez les patients avec TOC puisqu'entre 42% et 68% des patients présentent une autre pathologie de l'axe I du DSM IV (Klein Hofmeijer-Sevink et al. 2013) (Pinto et al. 2006) (Tükel et al. 2002). Les troubles thymiques (25%) et anxieux (36%) sont les plus fréquemment rencontrés (Klein Hofmeijer-Sevink et al. 2013) (Tükel et al. 2002). Mais une grande variété de pathologies psychiatriques peuvent être associées aux TOC (Figure 3). Il a été observé qu'un certain nombre de pathologies présentent des similarités cliniques importantes et une comorbidité forte avec les TOC. Ces pathologies ont été intégrés dans le concept de trouble du spectre obsessionnel et compulsif (TSOC) (Figure 4). Les TSOC se répartissent de façon théorique entre

un pôle « impulsif » (non prise en compte du danger, prise de risque, échec du contrôle d'un comportement malgré des conséquences dommageables) : trouble de la personnalité borderline, troubles du comportement impulsifs : achats compulsifs, jeux pathologiques, addiction à internet, addiction au sexe, prises alimentaires compulsives (*binge eating*), trichotillomanie, *skin picking*...) et un pôle compulsif (surestimation de la probabilité du danger et évitement du danger): TOC. Les TOC étaient jusqu'à récemment (DSM IV) considérés comme un trouble anxieux. Un certain nombre d'arguments portant sur l'épidémiologie, les circuits neurologiques impliqués, l'évolution, la réponse thérapeutique montrent que les TOC sont davantage proches des TSOC que des troubles anxieux (Bartz et Hollander 2006). Dans le DSM V, un nouveau chapitre a été créé pour les TSOC comprenant : les TOC, la dysmorphophobie, l'accumulation dans une sous-classe (TSOC présentant des obsessions et compulsions), la trichotillomanie, le skin-picking disorder, les tics dans une sous-classe des TSOC caractérisés par des comportements moteurs répétitifs sans obsession (Phillips et al. 2010). L'intégration de la personnalité obsessionnelle et de l'hypocondrie semblait moins pertinente du fait de différences plus marquées de ces troubles par rapport aux TSOC (Phillips et al. 2010). Des études récentes montrent que l'on retrouve chez les apparentés des patients avec TOC une surreprésentation à la fois des pathologies anxieuses et des TSOC (Bienvenu et al. 2012).

.1.5.3. Normalité

Les travaux de Rachman et Salkovskis ont permis d'établir une distinction phénoménologique sur les pensées intrusives en population générale et sur celle survenant chez les patients avec TOC (Rachman et de Silva 1978) (Salkovskis et Harrison 1984) (Morillo, Belloch, et García-Soriano 2007). Ces études ont permis de connaître la grande fréquence des idées intrusives dans la population générale (50% environ) et que leurs contenus ne différaient pas de celles rencontrées chez les patients avec TOC. Cependant, chez les personnes ne développant pas de TOC, les idées intrusives sont moins intenses, moins dérangeantes, semblent plus egosyntoniques, sont plus facilement rejetées et ne nécessitent pas de recours à la neutralisation. Pour la classification DSM, un des critères de démarcation entre le normal et le pathologique est la durée des obsessions et compulsions qui lorsqu'elle est supérieure à une heure indique le franchissement d'un seuil pathologique. Un autre critère est la facilité à s'habituer aux obsessions : les sujets normaux affrontent et s'habituent facilement aux obsessions, alors que les sujets obsessionnels ont tendance

à les éviter ou à les refuser, et donc s'y habituent difficilement. Peter Muris et ses collaborateurs ont tenté de réaliser le même type de travaux en s'intéressant aux compulsions et aux rituels (Muris, Merckelbach, et Clavan 1997): près de 55% des sujets sains présentaient des rituels, ces rituels différaient peu en termes de contenu mais ils étaient moins fréquents, moins intenses et moins associés à des affects négatifs.

La survenue d'obsession est fréquente en population générale : 28.2% dans l'étude de Ruscio (Ruscio et al. 2010b), 13% dans l'étude Européenne (Fullana et al. 2010) 5.3% dans une population ne présentant aucun trouble psychiatrique caractérisé (Blom, Hagestein-de Bruijn, et al. 2011). Dans l'étude de Blom et collaborateurs réalisée sur les données de l'étude Hollandaise NEMESIS (7076 personnes) la présence d'une d'obsession était associée à une moindre qualité de vie même chez les personnes sans trouble psychiatrique. La présence d'obsession était recherchée en utilisant les critères de la CIDI : idées désagréables, survenant spontanément, et persistant contre la volonté de la personne. Ces données inciteraient à envisager le problème à travers un modèle dimensionnel de l'obsessionnalité.

Cependant, ce modèle n'a pas été confirmé par certains travaux expérimentaux réalisés en Hollande qui au contraire mettent en évidence une différence dans le contenu des obsessions en population normale par rapport à une population de patients avec troubles obsessionnels et compulsifs (Rassin, Cogle, et Muris 2007). Ces différences sont suffisantes pour permettre à des cliniciens même peu expérimentés de différencier les patients avec troubles obsessionnels et compulsifs des sujets sains à partir du contenu de leurs obsessions. Il existerait également des différences sur le contexte de survenue : les obsessions des patients avec TOC seraient moins liées à des éléments de l'environnement que les idées intrusives retrouvées chez les volontaires sains (Julien, O'Connor, et Aardema 2009).

Axis I psychiatric comorbidity	n	%
Affective disorders		
Major depressive disorder	439	69.7
Dysthymic disorder	67	10.6
Bipolar I disorder	28	4.4
Bipolar II disorder	35	5.6
Anxiety disorders		
Generalized anxiety disorder	223	35.4
Social phobia	232	36.8
Specific anxiety disorder	204	32.4
Post-traumatic stress disorder	98	15.6
Panic + Agoraphobia	54	8.6
Agoraphobia	36	5.7
Panic disorder	39	6.2
Eating disorders		
Periodic alimentary compulsion	51	8.1
Anorexia	18	2.9
Bulimia	17	2.7
Substance dependence		
Alcohol	47	7.5
Other drugs	15	2.4
Impulse control disorders		
Skin picking	105	16.7
Compulsive buying	68	10.8
Intermittent explosive disorder	53	8.4
Trichotillomania	36	5.7
Compulsive sexual behavior	20	3.2
Compulsive "interneting"	19	3.0
Kleptomania	16	2.5
Pathological gambling	5	0.8
Other disorders		
Tic disorder	181	28.7
Tourette's disorder	44	7.0
Separation anxiety disorder*	155	24.6
Somatization disorder	22	3.5
Body dysmorphic disorder	73	11.6
Attention-deficit/hyperactivity disorder*	54	8.6
Delusional disorder	2	0.3

Figure 3 Comorbidités dans une population de 630 patients présentant des TOC (Euripedes Constantino Miguel et al. 2008)

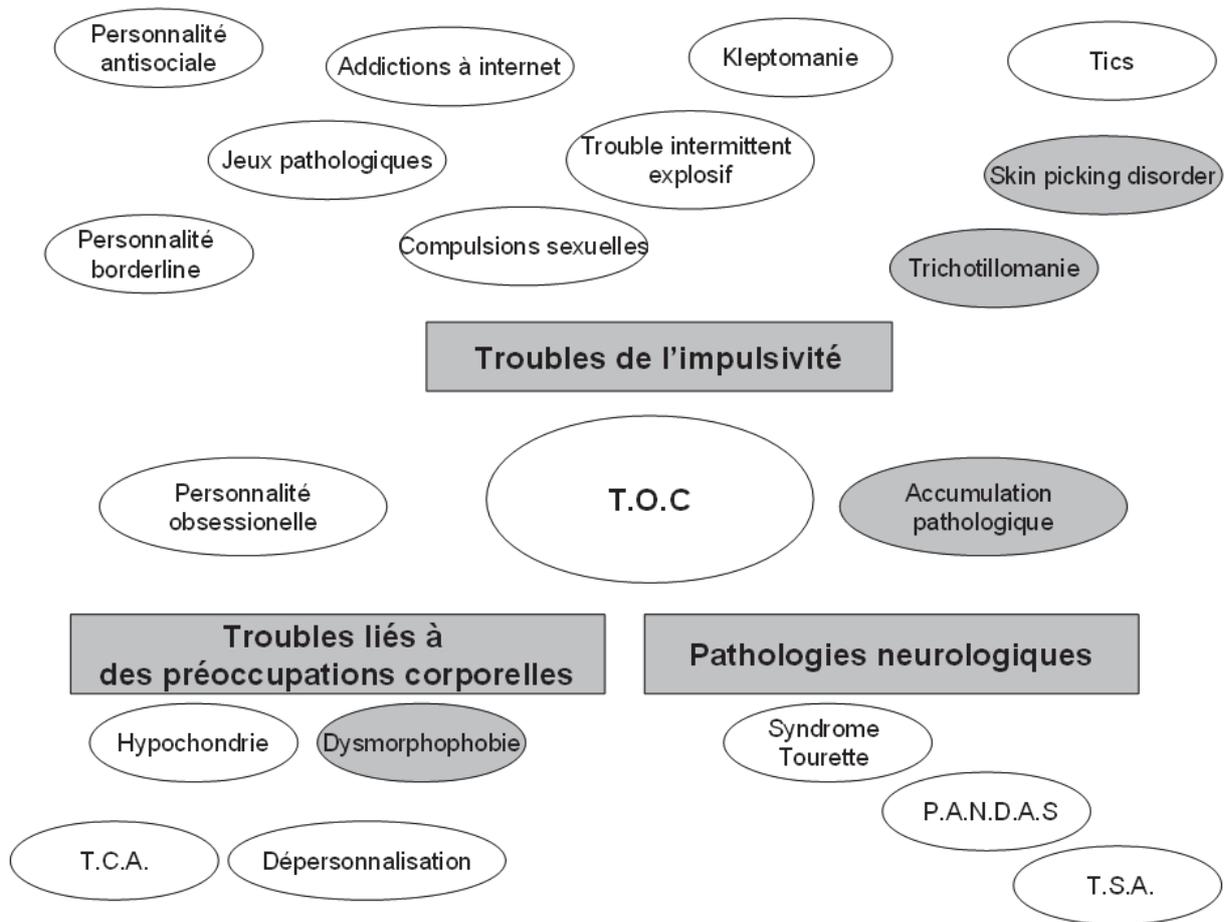


Figure 4 Pathologies du spectre obsessionnel et compulsif dans sa forme étendue

La Y-BOCS est l'échelle d'évaluation des symptômes de TOC la plus consensuelle. La version la plus utilisée repose sur un entretien semi-structuré et la cotation de 10 items de de 1 à 5 évaluant : la durée, l'interférence, l'inconfort, la tentative de résistance, le contrôle des obsessions (5 items) et des compulsions (5 items). L'évaluation porte sur la dernière semaine et sur les trois obsessions et les trois compulsions les plus fréquentes.

.2. Physiopathologie des TOC

Les études en neuro-imagerie ont permis une meilleure compréhension de la physiopathologie des TOC. Il existe 3 types de stratégies pour mettre en évidence les structures anatomiques impliquées dans les TOC : l'imagerie structurale, l'imagerie fonctionnelle, l'étude des patients présentant une lésion cérébrale focalisée

- Concernant l'imagerie structurale il existe 2 grands types de méthodes : en région d'intérêt (ROI) qui permet la réalisation de mesures du volume de régions cérébrales préalablement définies et la volumétrie voxel à voxel (voxel based morphometry ou VBM) qui permet d'évaluer les modifications de densité de substance grise de l'ensemble du cerveau .
- Les études en imagerie fonctionnelle utilisent des techniques en TEP (tomographie par émission de positons), TEMP (tomographie d'émission monophotonique) ou IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle). On distingue 3 types de paradigmes expérimentaux : les études «au repos» qui analysent l'activité cérébrale spontanée organisée en réseaux fonctionnels, les études lors de la provocation de symptômes obsessionnels et compulsifs et les études lors de la réalisation de tâches cognitives.

L'ensemble de ces études a mis en évidence initialement l'implication de 3 principales régions cérébrales dans le TOC: le cortex orbito frontal (COF), le cortex cingulaire antérieur (CCA) et les ganglions de la base. Cependant les études plus récentes ont montré de façon reproductible des anomalies dans les structures cérébelleuses.

.2.1.Études de neuro-imagerie chez les patients présentant des TOC

Les anomalies structurales et fonctionnelles constatées chez les patients avec TOC semblent très significatives. Des modèles d'analyse automatisée permettent de classifier les patients correctement avec des performances de 66% à 100% (Bruin, Denys, et van Wingen 2018)

.2.1.1. Imagerie structurale

.2.1.1.1. Études VBM de la substance grise

Il est difficile de synthétiser simplement les études d'imagerie structurale car de nombreux résultats ne sont pas reproduits dans toutes les études. Les différences méthodologiques (analyse en région d'intérêt ou cerveau entier, l'âge des patients étudiés, l'effet des psychotropes, la durée de la maladie, les thématiques des symptômes) sont des facteurs qui expliquent l'hétérogénéité des résultats. L'interprétation des anomalies morphologiques demeure complexe : une diminution de taille pourrait être un marqueur trait chez les patients, un effet d'un processus de neuro-excitation excessif ; l'augmentation de taille pourrait être un effet de compensation par surutilisation (une des hypothèses pour expliquer les augmentations de taille des ganglions de la base) ; l'augmentation d'activité une tentative de normaliser une fonction malgré des systèmes neuronaux dysfonctionnels (une des hypothèses pour l'activité au sein de l'aire motrice supplémentaire (SMA) par exemple). Une méta-analyse des études de VBM portant sur 511 patients et 504 témoins retrouvent une diminution de taille du COF médian (BA11) et possiblement du COF latéral (BA47) mais cette anomalie pourrait être liée à la comorbidité dépressive. Le cortex cingulaire antérieur a une taille diminuée chez les patients ; le cortex cingulaire postérieur serait également diminué mais cette donnée semble moins robuste. Les résultats portant sur l'insula en particulier droite semblent contradictoires dans les études mais il existerait probablement une diminution de la taille de l'insula antérieure droite en particulier chez les patients avec des TOC de vérification ou des phobies d'impulsions (par rapport au TOC de contamination). Les études retrouvent toutes une augmentation de taille des ganglions de la base (en particulier putamen) et du thalamus. En dehors, du circuit cortico striato-thalamo corticale classiquement impliqué dans les TOC, d'autres régions présentent des anomalies de taille en VBM : des régions pariétales (gyrus post-central et lobule

pariétal inférieur seraient augmentés de taille) et le cervelet (augmentation de taille) et dans certaines études le cortex dorso-latéral préfrontal, des régions tempore-limbiques (cortex temporal latéral et medial, hippocampe, gyrus para-hippocampique...), (Piras et al. 2015). Il faut noter que seul le volume du COF médial corrèle de façon robuste à la sévérité des symptômes.

Une autre méta-analyse portant sur 15 études et une population totale de 331 patients adultes et 88 patients adolescents retrouve des résultats similaires (Eng, Sim, et Chen 2015)(Tableau 1). Une méta-analyse a comparé les anomalies en population pédiatrique ou adulte et montrent que les anomalies du cortex cingulaire antérieur et du cervelet (augmentation) n'apparaissent que chez les adultes tandis que les enfants présentent une diminution du cortex visuel gauche qui n'est pas retrouvée en population adulte (Hu et al. 2017).

L'étude multi-centrique à grande échelle (412 patients) de De Wit confirment la diminution de taille au niveau du cortex cingulaire antérieur, de l'aire motrice supplémentaire (SMA), de l'insula antérieure de façon bilatérale et une augmentation du cervelet (de Wit et al. 2014) (Tableau 2). Cette étude montre de plus une diminution de taille ralentie avec l'âge chez les patients dans certaines régions (COF, putamen, noyau accumbens). Enfin une étude multi-centrique à grande échelle (1905 patients, 1760 sujets sains) étudiant l'épaisseur corticale a retrouvé chez les adultes une diminution de l'épaisseur du cortex au niveau pariétal inférieur et une diminution de l'épaisseur corticale beaucoup plus diffuse chez les patients sous traitement médicamenteux (Boedhoe et al. 2018).

Table 2

Results of each meta-analysis. Coordinates are in standardized MNI stereotactic space.

Study 1: Meta-analysis on grey matter [adults only; studies that utilized/reported ROI-only analyses were excluded]							
Cluster	Centred cluster regions	BA	Volume (mm ³)	Coordinates			Max ALE ($\times 10^{-3}$)
				x	y	z	
<i>OCD > HC^d</i>							
12	R frontal, middle frontal gyrus	9	64	48	22	26	9.02
3	L parietal, postcentral gyrus	5	120	-18	-36	74	9.83
7	L parietal, postcentral gyrus	3	80	-66	-10	26	9.18
6	L inferior parietal lobule (overlapping L inferior parietal lobule and L postcentral gyrus)	40	88	-36	-40	60	9.32
4	L cingulate gyrus	31	96	2	-28	40	8.82
10	R insula	13	64	36	14	-12	8.31
2	R putamen (overlapping R putamen, R caudate)		120	20	14	-8	9.91
5	L putamen		88	-30	4	-6	9.68
9	L putamen		64	-20	14	-12	9.38
1	L cerebellum, culmen		128	-12	-48	-12	10.21
8	R thalamus		72	30	-28	-2	9.53
11	L thalamus		64	-4	-24	12	8.69
<i>OCD < HC^e</i>							
2	R temporal, sub-gyral	20	360	48	-18	-28	13.69
1	R insula (overlapping R insula and R inferior frontal gyrus)	13	392	46	14	-6	13.86

Tableau 1 Résultats de la meta-analyse de Eng et collaborateurs (2015) portant sur des études VBM cerveau entier (BA : Broadman Area, ALE : activation-likelihood estimation, ROI : region of interest), MNI : Montreal Neurological Institute.

TABLE 3. Regional Brain Volume Differences Between OCD Patients (N=412) and Healthy Comparison Subjects (N=368)^a

Region and Contrast	Side	BA	k_e	MNI Coordinates			Z	p^b
				x	y	z		
Gray matter								
Healthy subjects > OCD patients								
Inferior frontal cortex/anterior insula	L	47/13/45	1,295	-44	17	-3	4.97	0.05
Dorsomedial prefrontal cortex/anterior cingulate cortex	R/L	32/9/8/6/24	2,008	0	9	45	4.11	0.01
				-3	38	36	3.95	
				2	41	51	3.91	
Inferior frontal cortex/anterior insula	R	47/13	165	47	17	-5	3.77	0.33
OCD patients > healthy subjects								
Cerebellum (extending through flocculonodular, anterior, and posterior lobes)	R/L		581	9	-48	-48	3.96	0.74
				-5	-51	-44	3.48	
				-5	-57	-36	3.24	
	L		223	-12	-56	-26	3.51	0.81
White matter								
Healthy subjects > OCD patients								
Frontal white matter								
Medial	L		945	-11	33	27	4.71	0.04
				-12	39	18	4.70	
Inferior/middle	L		968	-30	29	6	3.91	0.07
				-29	20	12	3.78	
Medial	L		104	-9	12	47	3.52	0.52
Inferior/middle	R		592	29	20	12	3.82	0.23
				24	27	23	3.30	
				35	27	6	3.12	
Thalamic region	R		216	15	-26	9	3.44	0.50
				11	-20	14	3.29	

OCD patients > healthy subjects: ns

^a Analysis of covariance thresholded at $p < 0.001$ uncorrected and a minimum cluster extent (k_e) of 100 voxels. Table shows local maxima more than 8.0 mm apart. Results are corrected for age, gender, education level, total gray matter or white matter volume, and scan sequence. BA=Brodman's area; MNI=Montreal Neurological Institute; L=left; R=right; ns=not significant.

^b Whole-brain cluster family-wise error corrected and nonstationarity corrected p value.

Tableau 2 Résultats de l'étude multi-centrique De Wit et al. (2014). BA : Broadman Area ; MNI : Montreal Neurological Institute.

.2.1.1.2. Études VBM de la substance blanche

Une diminution de la substance blanche semble exister de façon diffuse (de Wit et al. 2014) avec peut être une augmentation au niveau de la capsule interne (Piras et al. 2015) (de Wit et al. 2014).

.2.1.1.3. Étude de la substance blanche par IRM par tenseur de diffusion (DTI).

Eng et collaborateurs ont retrouvé dans leur méta-analyse des anomalies diffuse en DTI (Eng, Sim, et Chen 2015) laissant penser à des perturbations diffuses de la connectivité inter-région (Tableau 3).

Study 3: Meta-analysis on white matter diffusivity as measured by FA [adults only; studies that utilized TBSS and ROI-only analyses were excluded]

Cluster	Centred cluster regions	Volume (mm ³)	Coordinates			Max ALE ($\times 10^{-3}$)
			x	y	z	
<i>FA: OCD > HC</i>						
1	R frontal, medial frontal gyrus	216	22	20	44	9.18
3	Body of corpus callosum	200	4	12	22	8.26
2	Forceps minor, anterior thalamic radiata	208	16	50	26	8.38
4	R superior longitudinal fasciculus (near inferior parietal lobule)	160	34	-36	36	7.70
<i>FA: OCD < HC</i>						
2	R superior longitudinal fasciculus	664	30	-44	32	9.56
7	R superior longitudinal fasciculus; R superior longitudinal fasciculus (temporal part)	152	32	-36	30	9.18
3	L posterior corona radiata	432	32	-54	32	9.29
8	L posterior corona radiata	432	-28	-54	22	9.64
8	R posterior thalamic radiation; inferior fronto-occipital fasciculus; inferior longitudinal fasciculus	80	36	-56	12	7.50
4	L putamen	152	-26	-6	-2	8.69
5	Corpus callosum (forceps major); inferior fronto-occipital fasciculus; inferior longitudinal fasciculus	152	-22	-88	6	8.75
6	Corpus callosum (forceps minor)	152	-10	52	16	8.71
1	L cingulate	920	-12	12	40	13.88
9	R cingulate	72	6	-26	40	7.64

Tableau 3 Résultats de la méta-analyse de Eng et collaborateurs (2015) portant sur l'anisotropie fractionnelle (FA). ALE : activation-likelihood estimation.

2.1.2. Imagerie fonctionnelle

2.1.2.1. Activité cérébrale à l'état de repos

Les études utilisant le PET ou le SPECT retrouvent une hyperactivité du COF et de la tête du noyau caudé (Whiteside, Port, et Abramowitz 2004).

2.1.2.2. Activation cérébrale concomitante aux symptômes

Lors de la survenue de symptômes, il existerait une activation des circuits cortico-striato-thalamiques : le cortex orbito-frontal (Simon et al. 2010), le noyau caudé (Baioui et al. 2013), l'amygdale (Simon et al. 2014) . Il existerait également une activation du CDLPF corrélée à l'activation sympathique (Simon et al. 2013). Les activations pourraient varier en fonction de la thématique des symptômes : les circuits activés chez les patients avec TOC de contamination comprendraient le cortex cérébelleux droit (Murayama et al. 2013). Ces études s'assurent de la spécificité de l'effet en comparant les activations lors de la provocation de symptômes à celle face à des stimuli aversifs non liés aux symptômes obsessionnels et compulsifs.

L'analyse globale retrouve une activation des cortex orbito-frontaux, cingulaire antérieur, des ganglions de la base mais aussi du réseau fronto pariétal (CDLPF, précuneus) qui témoignerait de la tentative de résistance du sujet (J.-Y. Rotge et al. 2008). Ces hyper-activations diminuent après traitement médicamenteux (fluvoxamine) ou TCC (Nakao et al. 2005a). Certaines zones cérébrales

seraient également hyperactives pour des stimuli aversifs non reliés aux TOC du sujet ; c'est probablement le cas de l'insula (Simon et al. 2014) et de l'amygdale (Schienle et al. 2005).

.2.1.2.3. *Activation cérébrale lors de la réalisation de tâche*

Lors de la réalisation de tâches utilisant les fonctions exécutives, les patients présentent une hypo activation du noyau caudé droit (Del Casale et al. 2016). Eng et collaborateurs ont réalisé une méta-analyse des études sur trois types de tâches : inhibition (go/no go, SST) (50 patients), la résistance à l'interférence (stroop, flanker...) (112 patients), la flexibilité (65 patients) (Eng, Sim, et Chen 2015). Les résultats (Tableau 4) retrouvent surtout des zones hypo-activées par rapport aux sujets contrôles (putamen, caudé, cervelet droit, gyrus frontal moyen...). Lors de la réalisation de tâches impliquant un traitement émotionnel, l'activation chez les patients est majorée dans de nombreuses zones cérébrales (amygdale, cortex orbito-frontal, putamen, cingulaire antérieur...) mais les seules activations corrélant avec la sévérité des symptômes sont le cortex orbito-frontal, le cingulaire antérieur et le précuneus (Thorsen et al. 2018).

Study 2: *Theme 1*: Meta-analysis on functional studies: response inhibition (Go/No-go, Stop signal task) [adults only; studies that utilized ROI-only analyses were excluded]

Cluster	Centred cluster regions	BA	Volume (mm ³)	Coordinates			Max ALE ($\times 10^{-3}$)
				x	y	z	
<i>Activations: OCD > HC⁵</i>							
No significant clusters							
<i>Activations: OCD < HC⁵</i>							
2	R Putamen		128	28	12	-4	8.19
1	R Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen		168	22	-38	-22	8.38

Study 2: *Theme 2*: Meta-analysis on functional studies: interference (Stroop task, MSIT) [adults only; studies that utilized ROI-only analyses were excluded]

Cluster	Centred cluster regions	BA	Volume (mm ³)	Coordinates			Max ALE ($\times 10^{-3}$)
				x	y	z	
<i>Activations: OCD > HC⁶</i>							
3	L frontal, superior frontal gyrus	6	160	-22	0	72	8.35
1	R frontal, precentral gyrus (overlapping precentral gyrus and medial frontal)	4	464	26	-14	60	9.48
2	L cingulate gyrus	24	160	-2	0	38	8.22
<i>Activations: OCD < HC⁶</i>							
1	R caudate		688	12	-2	12	15.09

Study 2: *Theme 3*: Meta-analysis on functional studies: switching and shifting (Task switching, Set shifting) [adults only; studies that utilized ROI-only analyses were excluded]

Cluster	Centred cluster regions	BA	Volume (mm ³)	Coordinates			Max ALE ($\times 10^{-3}$)
				x	y	z	
<i>Activations: OCD > HC⁷</i>							
[Meta-analysis for OCD > HC was not conducted. Only 1 article reported increased activations in OCD VS HC. (Remijnse et al., 2013).]							
<i>Activations: OCD < HC⁷</i>							
10	R superior frontal gyrus	9	32	36	52	22	6.55
17	R frontal, precentral gyrus	4	32	18	-18	62	6.58
12	L precentral gyrus	4	32	-36	-14	40	6.55
25	R frontal, medial frontal gyrus	6	24	24	10	50	6.57
1	L frontal, middle frontal gyrus	10	160	-28	52	-12	7.67
13	L frontal, middle frontal gyrus	6	32	-34	12	42	6.62
21	L frontal, middle frontal gyrus	10	24	-36	52	2	6.63
19	L frontal, inferior frontal gyrus	47	24	-52	22	-8	6.57
2	R frontal, inferior frontal gyrus	47	40	34	36	-14	6.63
3	R superior temporal gyrus	38	32	48	8	-22	6.57
14	L parietal, precuneus	7	32	-6	-42	52	6.36
15	L parietal, precuneus	7	32	-22	-44	54	6.61
16	R parietal, paracentral lobule	5	32	24	-42	56	6.56
23	L cuneus	19	24	0	-90	32	6.60
4	R claustrum		32	42	-26	-4	6.57
5	R lingual gyrus	18	32	18	-82	6	6.56
8	R caudate body		32	20	4	20	6.60
9	L caudate body		32	-22	-4	22	6.47
6	L caudate tail		32	-30	-36	10	6.58
11	R cingulate gyrus	31	32	18	-38	32	6.59
20	R anterior cingulate		24	0	30	-4	6.62
22	L cingulate gyrus	32	24	-4	30	26	6.57
24	L cingulate gyrus	23	24	-6	-30	34	6.56
18	R uncus	34	24	22	4	-26	6.61

Tableau 4 Meta-analyse des travaux d'IRMf lors de la réalisation de tâche cognitive executive de Eng et collaborateurs (2015). ALE : activation-likelihood estimation.

.2.1.2.4. Connectivité cérébrale à l'état de repos (resting-state functional connectivity)

Une méta-analyse des études de connectivité portant sur 541 patients et 572 sujets sains montrent un défaut de connectivité au sein du réseau de salience, du réseau fronto-pariétal, un défaut de connectivité inter-réseaux entre le réseau de salience et le réseau de mode par défaut et le réseau fronto-pariétal ainsi qu'entre le réseau fronto-pariétal et le réseau de mode par défaut. Les données montrent également une dysconnectivité (dans les deux sens) au sein du réseau de mode par défaut et du réseau de salience (Gürsel et al. 2018).

Des études se sont intéressées à la connectivité au sein des boucles CSTC limbiques (COF, CCA, striatum ventral) et ont retrouvé le plus souvent une hyper-connectivité entre ses structures y compris chez les sujets n'ayant pas reçu de traitement médicamenteux (Nakamae et al. 2014) (Abe et al. 2015) qui est corrélée à la sévérité des symptômes (Harrison et al. 2013). Cette hyper-connectivité est réduite par les traitements par stimulation cérébrale profonde (Figeo, Luigjes, et al. 2013).

.2.1.3. Impact des paramètres cliniques (thématique, niveau de résistance...) sur les données de neuro-imagerie

Les patients qui présentent une résistance auraient des anomalies morphologiques plus marquées avec une diminution de taille du COF et une augmentation de taille des thalamus (Atmaca 2011). Peu d'études se sont hélas intéressées aux spécificités des patients résistants. Il semblerait que certaines anomalies apparaîtraient après l'apparition de la maladie et son évolution et seraient le témoin de mécanismes compensatoires ou d'hyper-utilisation (augmentation de la taille des ganglions de la base et du thalamus).

Les substrats neuro-anatomiques des dimensions comporteraient probablement des anomalies communes dans le circuit cortico-thalamo-sous-cortical auxquelles s'ajouteraient des anomalies spécifiques à chaque thématique. Les données tant en imagerie structurale que fonctionnelle sont pour l'instant peu reproduites entre études. Les patients avec TOC de contamination-lavage

présenteraient des anomalies le cortex ventro-médial préfrontal (hyper-activation) (David Mataix-Cols et al. 2004) et l'insula : diminution de taille (Okada et al. 2015) et hyper activation (Nakao et al. 2005a) en lien probablement avec le dégoût provoqué (Bhikram, Abi-Jaoude, et Sandor 2017). Les symptômes de doutes et vérifications seraient associés à des anomalies du cervelet droit (diminution de taille (Okada et al. 2015)) du thalamus et du putamen (David Mataix-Cols et al. 2004). Les symptômes d'accumulations présenteraient une physiopathologie bien distincte impliquant probablement des circuits comprenant le cortex préfrontal ventro-médial et gyrus temporal moyen (David Mataix-Cols, Pertusa, et Snowden 2011).

L'effet des traitements (médicamenteux ou psychothérapeutiques) n'est pas très bien établi mais il semblerait que toutes les anomalies constatées puissent se normaliser avec un traitement efficace (Thorsen et al. 2015). En particulier, l'hyperactivité du noyau caudé et du cortex orbito-frontal semble se normaliser avec un traitement efficace qu'il soit pharmacologique ou psychothérapeutique (van der Straten, Denys, et van Wingen 2017). Les résultats chez les patients traités médicalement semblent similaires à ceux constatés chez les patients naïfs de traitement (sauf pour le gyrus moyen frontal) (de Wit et al. 2014).

.2.2. Les principales structures impliquées dans les TOC

Dans cette partie nous mettrons en lien les résultats de neuroimagerie et leurs implications potentielles dans la physiopathologie des TOC.

.2.2.1. Le cortex orbito frontal (COF)

Le cortex orbitofrontal est situé dans la partie ventrale du cortex préfrontal. Il est composé de deux parties : une partie ventrale et latérale et une partie ventrale et médiane. La partie médiane du cortex est composée des gyri orbital et droit (rectu). La partie latérale est composée de la pars orbitalis (gyrus inferior frontal), la partie latérale, antérieure et postérieure du gyrus orbital s'étendant au milieu jusqu'au sulcus median orbital. La partie latérale du COF serait impliquée dans l'adaptation du comportement en fonction de l'évolution du contexte (« reversal learning »). Il jouerait donc un rôle dans l'inhibition ou de réponses comportementales devenues inappropriées et dans l'adaptation des comportements en fonction du contexte (Stalnaker, Cooch, et Schoenbaum 2015). La partie médiane du COF est connectée au système limbique et paralimbique en particulier le gyrus cingulaire, l'amygdale et l'hypothalamus. Cette zone jouerait un rôle majeur dans la gestion des aspects émotionnels et motivationnels associés à un comportement (en codant la récompense) (Zald et Kim 1996).

Les études en imagerie structurale retrouvent une diminution de volume du COF chez les patients (Piras et al. 2015). Il a également été mis en évidence une corrélation inverse entre le volume du COF et la sévérité de la symptomatologie (D.-H. Kang et al. 2003) (Atmaca et al. 2007) ainsi qu'une augmentation du volume après traitement par ISRS (Atmaca et al. 2016). Concernant les études en neuro imagerie fonctionnelle, les techniques TEP ou IRMf retrouvent une hyperactivation du COF (Whiteside, Port, et Abramowitz 2004) (J.-Y. Rotge et al. 2008). Cette hyperactivité serait réversible en cas de traitement efficace (Thorsen et al. 2015).

La partie latérale du COF serait la région la plus spécifiquement impliquée dans les TOC mais la partie médiane qui semble davantage impliquée dans la dépression jouerait également un rôle

(Fettes, Schulze, et Downar 2017). Les anomalies dans les réseaux centrés sur le COF latéral et médian pourraient être inverse avec un circuit du COF latéral hyper-activé et développé tandis que le circuit du COF médian serait hypo-activé et atrophié, ce qui pourraient rendre compte de certains données contradictoire sur les études sur le COF dans sa globalité (Fettes, Schulze, et Downar 2017). Les anomalies retrouvées au niveau du COF pourraient entraîner une détection erronée des signaux d'erreurs lors de la réalisation d'un comportement et ainsi favoriser l'émergence de comportements répétitifs afin de corriger ces erreurs. De même une mauvaise attribution de la valeur d'un stimulus pourrait contribuer aux conduites d'évitement retrouvées dans les TOC. Ces anomalies pourraient également entraîner des difficultés d'inhibition de processus cognitifs ou comportementaux et ainsi favoriser l'émergence d'obsessions et de compulsions (S. R. Chamberlain et al. 2005).

.2.2.2. Le cortex cingulaire antérieur (CCA)

Le cortex cingulaire antérieur est considéré comme un centre d'intégration cognitif et émotionnel situé au carrefour des systèmes associatifs et limbiques. Il est constitué de 2 parties : une région dorsale ou cortex cingulaire médian (aire de Broadman 24 et 32) et une région ventrale ou cortex cingulaire antérieur (aire de Broadman 24,25 et 32) (Bush, Luu, et Posner 2000). La région dorsale est connectée au cortex préfrontal dorso latéral, au cortex pariétal ainsi qu'aux cortex moteur et à l'aire motrice supplémentaire (SMA). Le rôle de la région dorsale a été beaucoup débattu. On lui reconnaît un rôle dans le contrôle cognitif, la résistance à l'interférence, le monitoring de l'erreur mais également la prise de décision basée sur la récompense. Ces différents aspects pourraient être regroupés par la théorie EVC (« expected value of control ») qui stipule que le CCA dorsal monitore le niveau de contrôle attendu pour une tâche ou une action (Figure 5) (Shenhav, Cohen, et Botvinick 2016)

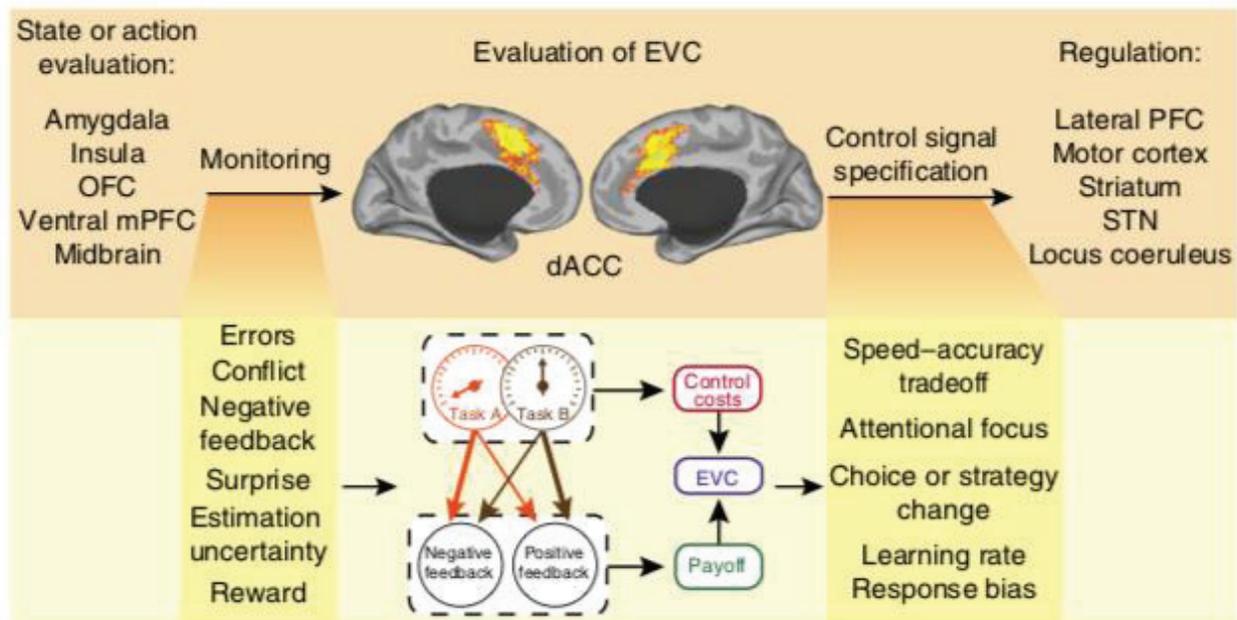


Figure 5 Rôle du cortex cingulaire antérieur rostral dans la régulation du niveau de contrôle d'après (Shenhav, Cohen, et Botvinick 2016)

La partie ventrale est connectée au COF médian, à l'amygdale à l'hippocampe et au striatum ventral. Elle a un rôle dans la régulation des réponses émotionnelles neurovégétatives et neuroendocriniennes et l'attribution d'une valeur affective aux stimuli internes et externes (Aouizerate et al. 2004). Les études en imagerie structurelle retrouvent des résultats hétérogènes mais tendraient à montrer une diminution du volume du CCA (Piras et al. 2015). En imagerie fonctionnelle les études TEP, SPECT et IRMf au repos ou après provocation de symptômes retrouvent majoritairement une augmentation de l'activité du CCA chez les patients souffrant de TOC par rapport aux sujets sains (J.-Y. Rotge et al. 2008). La diminution de l'activité du CCA serait corrélée à l'amélioration clinique (Perani et al. 1995) (Nakao et al. 2005a).

Dans les TOC un dysfonctionnement du CCA pourrait entraîner une perturbation dans la gestion des situations à « haut conflit » et dans la détection d'erreurs avec comme conséquence la génération d'un « haut signal d'erreur » (Ursu et al. 2003). Ces perturbations alimenteraient la perception des patients d'être en situation d'erreur permanente ; à la surévaluation des conséquences négatives d'un comportement et à la tentative de soulager le besoin de contrôle.

.2.2.3. Aire motrice supplémentaire (SMA) et aire pré-motrice supplémentaire (pre-SMA)

Elle constitue l'aire de Brodmann 6 avec le cortex pré-moteur et se situe en avant du cortex moteur primaire. L'aire 6 occupe les portions du gyrus précentral non occupées par l'aire 4 et se prolonge sur les portions caudales (vers l'arrière) des gyri frontal moyen et frontal supérieur. L'aire motrice supplémentaire est une région dont les fonctions principales sont le contrôle volontaire et involontaire de l'action (Jackson et al. 2015) et plus particulièrement l'inhibition (Bari et Robbins 2013). Cette régulation s'effectuerait via sa connexion avec l'aire motrice principale (Franzkowiak et al. 2012). Il existerait par ailleurs une régulation « top-down » qui se développerait avec l'âge provenant du cortex-préfrontal soit par des connexions cortico-corticales soit via les boucles CSTC. La SMA présenterait une hyper-activité dans les TOC qui serait corrélée à un déficit d'inhibition (Heinzel et al. 2018) qui pourrait illustrer un dysfonctionnement des processus neuronaux au sein de la SMA qui entraînerait une hyper-activité compensatrice (de Wit et al. 2012). Son volume semble diminué (de Wit et al. 2014) mais cette donnée n'est pas reproduite fidèlement (Eng, Sim, et Chen 2015).

.2.2.4. Les ganglions de la base

Les ganglions de la base représentent la structure sous corticale centrale dans l'organisation cortico striato thalamo corticale. Ils sont constitués du striatum composé :

- du néo striatum ou striatum dorsal : noyau caudé (médié) et du putamen (latéral)
- du paleo striatum : globus pallidus interne et externe, (GPi, GPe)
- du striatum ventral : noyau accumbens et tubercules olfactifs
- du noyau sous-thalamique
- de la substance noire subdivisée en pars compacta (SNc) et pars reticulata (SNr) .

.2.2.4.1. *Le striatum*

Le striatum constitue le pôle d'entrée principal par lequel les informations accèdent au système des ganglions de la base. Il permet de recueillir les informations corticales et de sélectionner les

programmes cognitifs et moteurs les plus adaptés au contexte. Il reçoit des afférences excitatrices glutamatergiques issues du cortex cérébral et du thalamus. Les efférences sont constituées d'une voie directe et une voie indirecte. Dans la voie directe les efférences striatales se projettent directement sur le thalamus via le globus pallidus interne. Dans la voie indirecte, les efférences se projettent d'abord sur le globus pallidus externe puis sur le noyau sous thalamique avant de rejoindre le globus pallidus interne et le thalamus. Le striatum dorsal participerait donc à l'initiation et l'exécution de séquences comportementales « routinières non consciente » via la voie directe qui faciliterait le mouvement et la voie indirecte qui permettrait d'inhiber les comportements programmés (Jog et al. 1999). La région ventrale aurait un rôle motivationnel dans l'apprentissage ou la modification de séquences comportementales suite à l'apparition de stimuli aversifs ou associés à l'obtention d'une récompense (Hassani, Cromwell, et Schultz 2001).

Comme nous l'avons vu précédemment, le striatum serait augmenté de taille dans les TOC mais cette anomalie pourrait intervenir qu'avec la persistance de la maladie et pourrait être limitée à la zone limbique du striatum. Le noyau caudé en particulier est hyperactif chez les patients à l'état de repos et lors de la survenue des symptômes. Cette hyperactivité est réduite par les traitements efficaces et contraste avec une probable hypoactivité lors de la réalisation de tâches cognitives (pouvant faire appel à une zone anatomique différente au sein du striatum).

.2.2.4.2. *Le Thalamus*

Les propriétés fonctionnelles du pallidum et du thalamus ont été peu explorées à l'heure actuelle. Des études chez l'animal montrent que ces structures pourraient être impliquées dans les comportements stéréotypés et répétitifs (J. Y. Rotge et al. 2012). En imagerie, nous avons vu que le thalamus serait augmenté de taille chez les patients souffrant de TOC et présenterait une hyperactivité de repos et lors des symptômes. L'augmentation de taille du thalamus n'est pas une donnée retrouvée dans toutes les études probablement en raison du caractère localisé des modifications anatomiques au sein du thalamus et également en raison de l'apparition de cette anomalie au cours de la maladie.

.2.2.4.3. *Noyau sous thalamique*

Le noyau sous thalamique reçoit directement des informations du cortex via la voie hyper-directe des ganglions de la base. Lorsqu'un comportement volontaire est sur le point d'être réalisé un signal serait transmis simultanément vers :

la voie hyper-directe inhibant les mouvement désirés et non désirés

la voie directe désinhibant le programme moteur désiré

la voie indirect inhibant les programmes moteurs non désirés

l'hypothèse physiopathologique serait celle d'un défaut d'inhibition par le noyau sous thalamique dans les TOC (Chabardès et al. 2013)

.2.2.4.4. *Hypothèse d'une dysrégulation de boucles cortico-striato-thalamo-corticales dans les TOC*

Le modèle physiopathologique du TOC le plus largement repose sur un dysfonctionnement des boucles cortico-striato-thalamo-corticales impliquées dans la régulation motrice mais également des fonctions affectives et cognitives.

.2.2.4.4.1. Généralités

Des études anatomiques chez les primates ont permis de décrire l'existence de boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales (CSTC) reliant des aires corticales spécifiques à des territoires indépendants des ganglions de la base qui projettent en retour sur les mêmes aires corticales via des noyaux de relais spécifiques du thalamus (Alexander, DeLong, et Strick 1986) (Figure 6). Chaque circuit est indépendant et assure un rôle particulier moteur, associatif ou limbique : une boucle sensorimotrice implique le cortex moteur, prémoteur et oculomoteur , une boucle associative impliquant le cortex dorsolatéral préfrontal et orbitofrontal latéral et une boucle limbique impliquant le cortex cingulaire antérieur (Redgrave et al. 2010) (Figure 7).

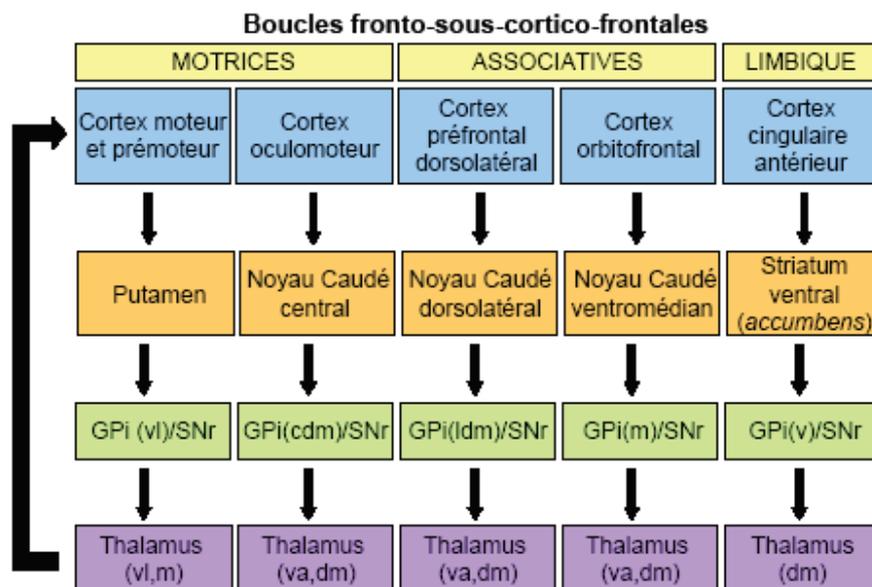
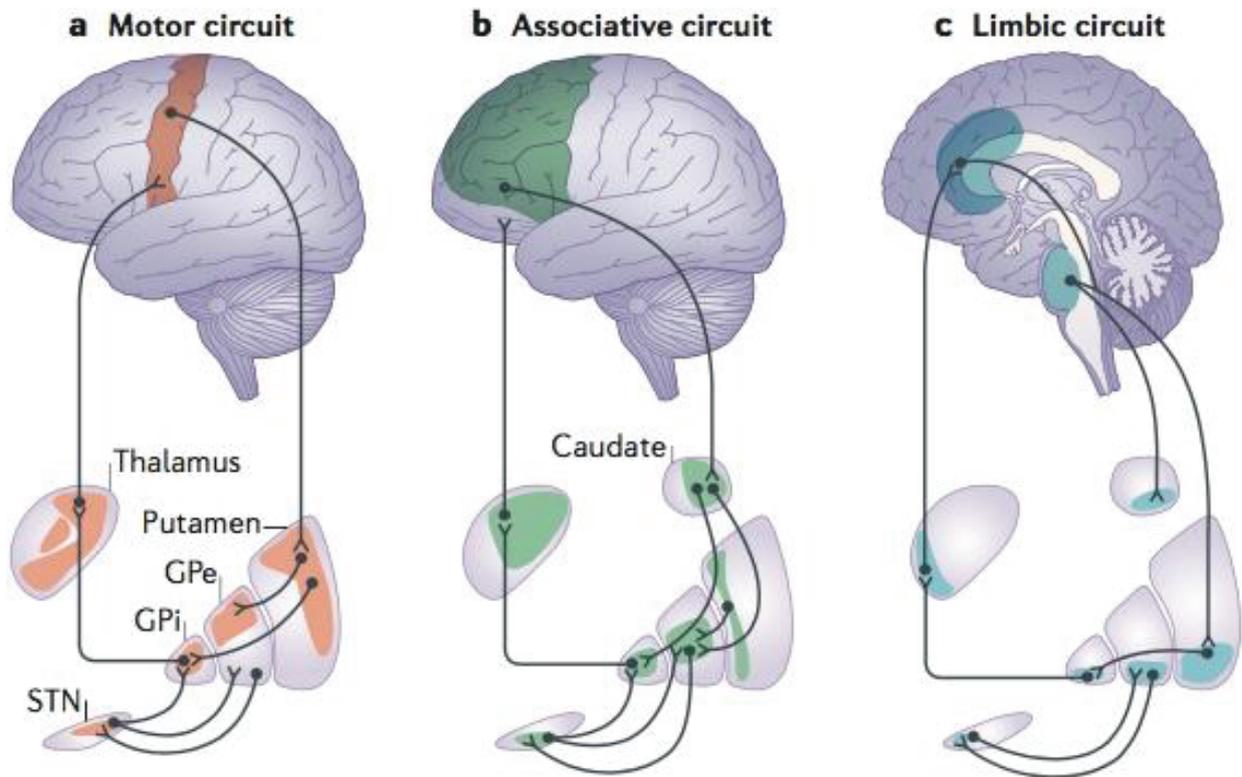


Figure 6 Les boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales d'après (Jahanshahi et al. 2015)

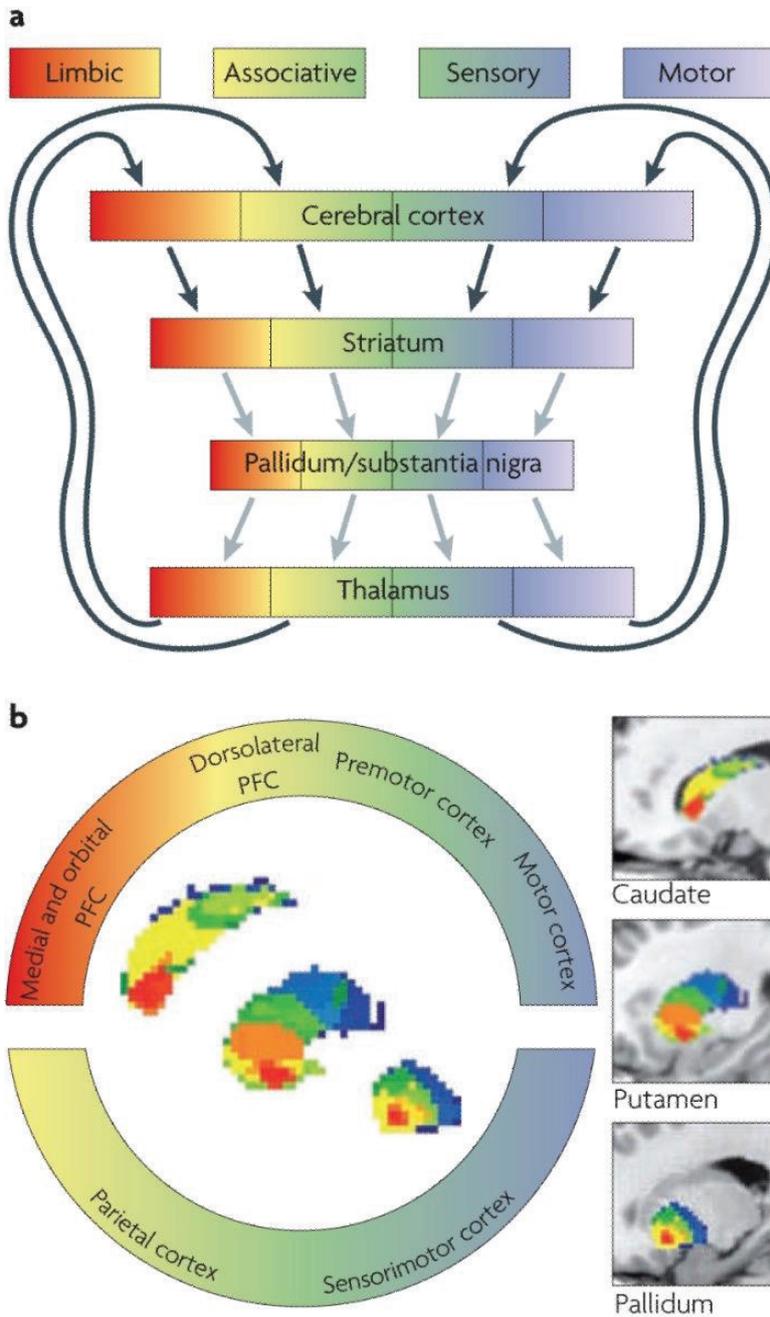


Figure 7 Circuits cortico-striato-thalamo-corticaux d'après Redgrave al (2010)

Les boucles cortico striato thalamo corticales sont composées de voies : une voie directe activatrice et une voie indirecte inhibitrice, une voie hyper-directe inhibitrice (Figure 8).

La voie dite directe est représentée par les projections directes, inhibitrices du striatum sur la substance noire pars reticulata et le globus pallidus interne. Par cette voie, le striatum inhibe l'activité spontanée, tonique et inhibitrice des structures de sortie des noyaux gris centraux (GPi et SNr). Ceci a pour conséquence une diminution de l'inhibition (désinhibition) du thalamus qui envoie à son tour un signal glutamatergique excitateur cortex frontal et augmente son activité ce qui permet l'activation des programmes moteurs désirés.

Dans la voie indirecte le striatum inhibe le globus pallidus externe entraînant une diminution de l'inhibition (désinhibition) du noyau sous thalamique. En conséquence le noyau sous thalamique envoie enfin un message excitateur au globus pallidus interne et à la substance noire réticulée conduisant à une augmentation de l'inhibition du thalamus et donc une diminution de l'activité du cortex ce qui permet l'inhibition des programmes moteurs non appropriés. Chez les sujets sains, la voie directe excitatrice est modulée par la voie indirecte inhibitrice ce qui permet une régulation des mouvements automatiques.

La voie hyperdirecte connecte directement le cortex au noyau sous-thalamique sans connexion via le striatum.

.2.2.4.4.1. Anomalies des boucles CSTC dans les TOC.

On constate dans les TOC une hyper-activation de la voie directe avec un défaut d'inhibition par la voie et hyper-directe (Baxter et al. 1996) . Ce déséquilibre semble se corriger en particulier après les traitements par stimulation cérébrale profonde (Figeo, Luigjes, et al. 2013). Ce déséquilibre existerait principalement dans la boucle CSTC passant par le COF latérale, le noyau caudé, le thalamus medio-dorsal.

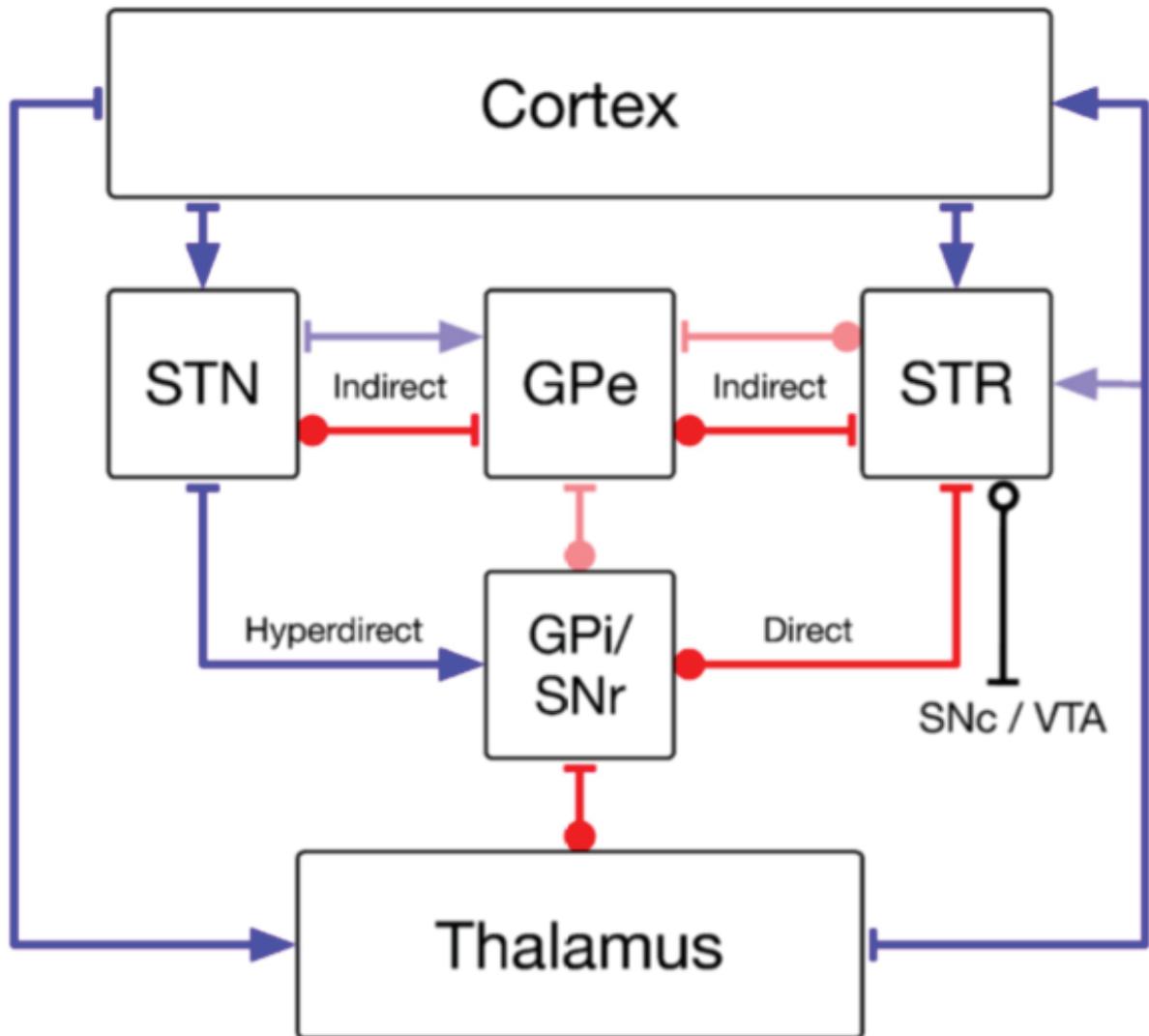


Figure 8: Circuits des ganglions de la base (d'après Boraud et al. In press). GPe : globus pallidum externe ; GPi : glonus pallidum interne ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire réticulé ; STR : striatum ; VTA : aire ventrale tegmentale antérieure

.2.2.5. Rôle du cervelet dans les TOC

.2.2.5.1. *Neuro-anatomie*

Le cervelet a longtemps été considéré comme impliqué dans des fonctions exclusivement motrices (contrôle de l'équilibre, du tonus et de la coordination des mouvements). Il a été plus récemment mis en évidence qu'il avait aussi des fonctions importantes de régulation cognitive et affective (Bodranghien et al. 2016).

Le cervelet est une structure nerveuse appartenant à l'encéphale et représentant près de 10 % du poids du cerveau. Il est constitué du lobe flocculo nodulaire (archéocervelet assurant des fonctions d'équilibration, présent chez les poissons), du vermis (paléocervelet, qui régule la posture) et des hémisphères cérébelleux (néocervelet, particulièrement développés chez les primates). Il est rattaché au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs.

Le tissu nerveux du cervelet se présente en trois aspects :

La substance grise périphérique très plissée appelée écorce du cervelet. Le cortex cérébelleux est divisé en trois couches : la couche granulaire à sa base qui contient les cellules granulaires et des interneurons, la couche intermédiaire est celle de Purkinje, la couche la plus externe est la couche moléculaire, qui contient l'arbre dendritique aplati des cellules de Purkinje, ainsi qu'un large éventail de fibres parallèles qui pénètrent perpendiculairement les arbres dendritiques des cellules de Purkinje. Cette couche extérieure du cortex cérébelleux contient également deux types de cellules inhibitrices : les cellules en étoile, et les cellules en corbeille qui forment des synapses avec les dendrites des cellules de Purkinje. Trois types d'axones jouent également un rôle prépondérant : les fibres parallèles (les axones des cellules granulaires), les fibres moussues et les fibres grimpantes (qui sont des afférences d'origine non-cérébelleuse).

La substance blanche est composée des axones myélinisés des cellules de Purkinje qui se rendent aux noyaux gris du cervelet. Les fibres afférentes ont des origines très variées : spinale, tronc cérébral, cerveau.

Les noyaux gris centraux : formés de quatre paires. Le noyau fastigial (ou noyau du toit) qui fait partie de l'archécervelet, le globulus et l'embolus qui appartiennent au palécervelet, le noyau dentelé (ou denté) au milieu de chaque hémisphère qui fait partie du néocervelet.

Le cervelet est divisé en dix lobules (I à X) (Stoodley et Schmammann 2018). Le lobe antérieur (lobule I à V) est séparé du lobe postérieur par la fissure primaire. Le lobe postérieur est séparé du lobe flocculonodulaire (lobule X) par la fissure postero-latérale. La région centrale est nommée le vermis, les régions latérales les hémisphères cérébelleux (Figure 9).

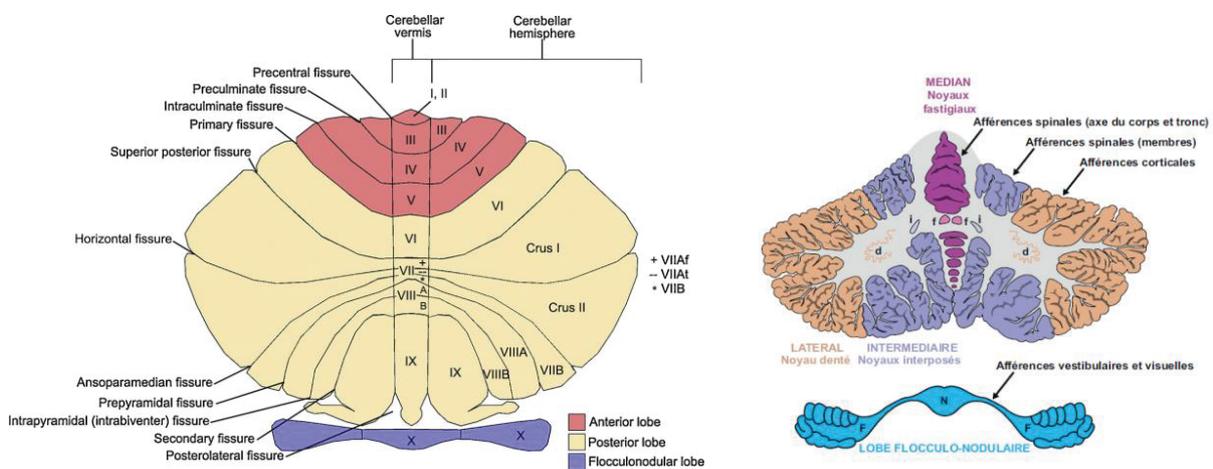


Figure 9 Anatomie du cervelet (vue supérieure) d'après (Schmammann 2018)

Il existe une organisation topographique au sein du cervelet entre les zones impliquées dans les fonctions motrices (lobe antérieur), cognitives et émotionnelles (lobe postérieur (VI, VII A et B, Crus I, Crus II, IX ; les régions latérales ayant un rôle dans les fonctions cognitives, les régions médianes (vermis postérieur) un rôle dans les processus émotionnels (Figure 10). Tandis que les anomalies motrices entraînées par les lésions du cervelet sont connues de longue date, il a été mis en évidence plus récemment que des lésions du cervelet (principalement dans sa partie postérieure ou du vermis) pouvaient entraîner un syndrome cérébelleux cognitif et émotionnel caractérisé par la présence de troubles visuo-spatiaux, de troubles des fonctions exécutives, des troubles du langage, une dysrégulation émotionnelle (Bodranghien et al. 2016). Les différentes facettes du syndrome peuvent se présenter sous la forme d'une augmentation pathologique des comportements (impulsivité, désinhibition, comportements stéréotypés ou compulsifs), émotions (irritabilité), des

cognitions (ruminations) ou d'une diminution pathologique des comportements (apathie, comportement régressif), des cognitions (distractibilités), des émotions (émoussement des affects, repli et indifférence social...).

Le lobe flocculo-nodulaire reçoit essentiellement des afférences vestibulaires et assure le contrôle de l'équilibre axial. Le vermis via des afférences spinales assure le contrôle des mouvements volontaires des membres via les noyaux interposé et fastigial. Les hémisphères cérébelleux sont connectés au noyau denté qui se projettent via le pédoncule cérébelleux jusqu'au thalamus avec des projections sur le striatum (Bostan, Dum, et Strick 2013), le cortex moteur (30% des efférences) mais aussi de nombreuses aires corticales (préfrontale, SMA, pariétales...) (Middleton et Strick 1996) et le système limbique (hypothalamus, amygdale, hippocampe ...)

Le cervelet recevrait des afférences via les noyaux pontiques (de la protubérance) et émettrait des efférences excitatrices glutamatergiques à partir de la partie ventrale du noyau denté vers le thalamus ventral jusqu'au cortex formant ainsi des boucles cortico ponto cerebello thalamo corticales (CPCTC) (Strick, Dum, et Fiez 2009) qui décussent au niveau cortical (Palesi et al. 2017). Il a également été mis en évidence des interconnexions entre le cervelet et les ganglions de la base en particulier le striatum qui laisse supposer une participation concomitante de ces 2 structures lors d'opérations cognitives (Bostan, Dum, et Strick 2013).

Au total, les études récentes montrent une spécificité topographique au sein du cervelet avec des fonctions et connexions différentes en fonction des zones (Figure 11). En particulier, les lobules VI VII via leur connexion vers des zones préfrontales et le cortex cingulaire, les lobules Crus I/II et sa connexion avec le cortex cingulaire antérieur et les connexions entre le vermis postérieur et les zones corticales limbiques pourraient expliquer que des anomalies de fonctionnement du cervelet puisse jouer un rôle dans les TOC.

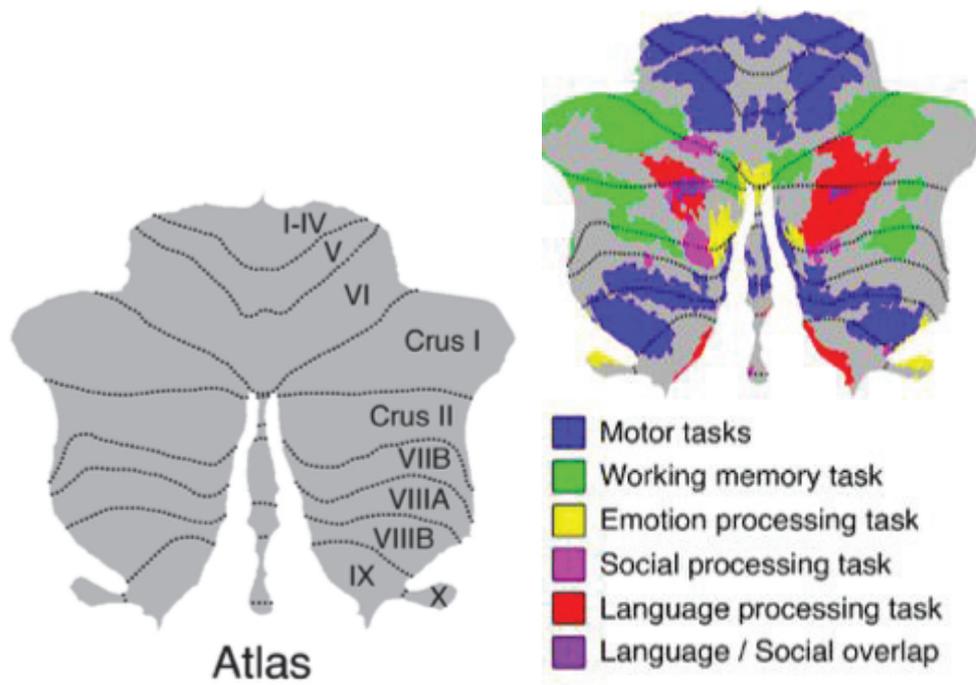
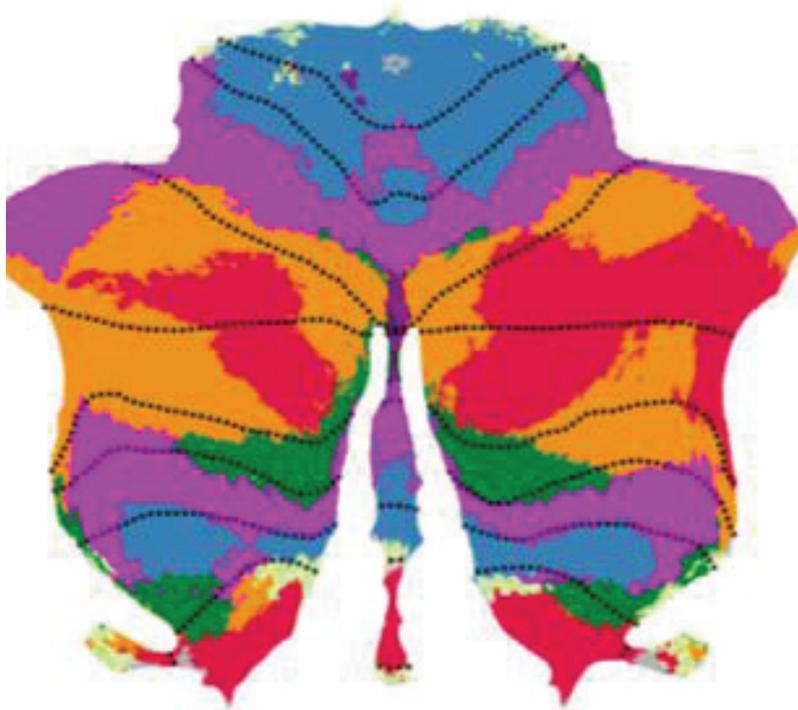


Figure 10 Topographie fonctionnelle au sein du cervelet (d'après Guell et al. 2018))



-  Somatomotor network
-  Ventral Attention network
-  Dorsal Attention network
-  Limbic network
-  Frontoparietal network
-  Default Mode network
-  Visual network

Figure 11 Connexions à distance des différentes zones du cervelet (d'après Guell et al. 2018)

.2.2.5.2. *Anomalies du cervelet et TOC*

.2.2.5.2.1. Neuro-imagerie

Le rôle du cervelet a été probablement sous-estimé à cause d'obstacle méthodologique (les coupes de neuroimagerie dans la recherche ne descendaient pas toutes jusqu'au cervelet) en lien avec un fort a priori que le cervelet n'assurait pas de fonctions supérieures et ne pouvait donc être impliqué dans la genèse des troubles psychiques.

Les études en imagerie structurale permettent de conclure à une augmentation de la taille du cervelet ; cette donnée est retrouvée dans toutes les études avec des effectifs importants (Pujol et al. 2004) (Tobe et al. 2010) (Real et al. 2011) (de Wit et al. 2014) et dans les dernières méta-analyses (Hu et al. 2017) (Eng, Sim, et Chen 2015). Il existe peut-être un impact des événements de vie stressant actuel (Real et al. 2011) ou dans l'enfance (Brooks et al. 2016). Cette augmentation de la taille du cervelet ne serait pas présente chez les patients enfants ou adolescents (Hu et al. 2017). Néanmoins une étude récente ciblant comme région d'intérêt le cervelet chez 49 patients naïfs de traitements a retrouvé une diminution du cervelet au niveau du lobule VI et left crus 1 (Narayanaswamy et al. 2016).

Les travaux s'intéressant à la connectivité sont parfois contradictoires (Xu et al. 2018) (J. Hou et al. 2012) (J.-M. Hou et al. 2014) (T. Zhang et al. 2011) mais il semble que l'on peut retenir une augmentation de la connectivité du cervelet (Anticevic et al. 2014) (Tian et al. 2016) (Qiu et al. 2017) entre autres avec les ganglions de la base (Vaghi et al. 2017). Les techniques de DTI (IRM en tenseur de diffusion) montrent une augmentation de la diffusivité au sein des fibres partant du cervelet (Lázaro et al. 2014) (Hartmann et al. 2016).

Les données en imagerie fonctionnelle par PET ou SPECT rapportent des résultats variables avec une diminution rapportée (Wen et al. 2013) ainsi qu'une augmentation après traitement chirurgical (Zuo et al. 2013) mais aussi dans d'autres études une augmentation de l'activité au niveau du cervelet (Busatto et al. 2001) (Harris et al. 1994) (Suetens et al. 2014) qui diminuerait après traitement (médicamenteux (D.-H. Kang et al. 2003) ou chirurgical (Suetens et al. 2014)).

En IRMf, une diminution de l'activité lors des tâches cognitives a été notée par plusieurs équipes (Milad et al. 2013) (Moon et Jeong 2018) et retrouvée dans une méta-analyse (Eng, Sim, et Chen 2015). Cette hypo-activité serait corrigée par les traitements par thérapie cognitive et comportementale (Nabeyama et al. 2008) (Sanematsu et al. 2010) ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine (Nakao et al. 2005b). Néanmoins une augmentation de l'activité cérébrale a été également retrouvée par d'autres travaux (Page et al. 2009) (Brooks et al. 2014) (W. Tang et al. 2016) (Tang, Kim, and Jeong 2017). Une hyper-activité a aussi été montrée lors de tâches de régulation émotionnelle (Jang, Kim, et Jeong 2017). En utilisant la technique « regional homogeneity », une hyper-activité qui serait corrélée à la sévérité des obsessions (Niu et al. 2017) a également été notée au niveau du lobe gauche qui se normalise après TCC (Yang et al. 2015). Lors des tâches de provocation de symptôme, une activation a été retrouvée (Sanematsu et al. 2010) dont l'intensité avant traitement est corrélée à la réponse à la fluvoxamine. Cette activation lors de la tâche de provocation pourrait se normaliser par traitement médicamenteux ou psychothérapeutique (Nakao et al. 2005a).

L'ensemble des études d'imagerie ayant obtenu des différences significatives sur le cervelet ont été systématiquement colligé dans le Tableau 5.

Auteurs	Année	Nombre de patients	technique d'imagerie	tâche	résultats	latéralisation	localisation	corrélation	caractéristiques des patients
Kim	2001	25	IRM		diminution	gauche			
Pujol	2004	72	IRM		augmentation	bilatéral	antérieur		
Nakao	2005	10	IRM		diminution	bilatérale		diminution après traitement (fluvoxamine ou CC)	
Koprivova	2009	14	IRM		diminution	gauche			
Tobe	2010	163	IRM		augmentation	bilatéral		augmentation corrélée aux symptômes de l'OC	patients avec Tourette, adolescente
Zarei	2011	26	IRM		augmentation	bilatéral		corrélée à l'évérité	
DeWitt	2014	412	IRM		augmentation	bilatérale	ant, post, flucolonodulaire	augmentation chez les patients avec troubles anxieux comorbides	
Okada	2015	37	IRM		diminution	droite	postérieur	inverse avec les symptômes de vérification et d'agression	chez les patients avec vérification/agression
Brooks	2016	21	IRM		augmentation	droite		négligence physique dans l'enfance (échelle CTQ)	
Real	2016	124	IRM		augmentation	droite	antérieur		patients avec événements de vie stressants seulement (n=56)
Tang	2016	18	IRM		augmentation	bilatérale	antérieur		
Narayanawamy	2016	49	IRM (ROI)		diminution		lobule 1/2 et 1/3 cruraux		naifs de traitement
Lazaro	2014	63	DTI	repos	augmentation	bilatérale		augmentation de l'efficacité et surtout chez les patients avec OC de contamination	enfants et adolescents
Hartman	2016	30	DTI	repos	augmentation	bilatérale			
Zang	2011	18	IRMf (connectivité)	repos	diminution	bilatérale			
Hou	2012	23	IRMf (connectivité)	repos	diminution	bilatérale			
Anticevic	2014	27	IRMf (connectivité)	repos	augmentation	gauche			
Hou	2014	39	IRMf (connectivité)	repos	diminution	bilatérale			
Tian	2016	29	IRMf (connectivité)	repos	augmentation	bilatérale			
Qiu	2017	31	IRMf (connectivité) AL	repos	augmentation	droite		corrélée à l'évérité	
Moody	2017	43	IRMf (connectivité)	repos		bilatérale		augmentation après CC connectivité vers striatum et cortex pré-frontal corrélée à la résistance aux compulsions	
Xu	2018	27	IRMf (connectivité)	repos	diminution	droite	Crus 1/2	corrélée à l'évérité	
Vaghi	2017	44	IRMf (connectivité)	repos	augmentation	bilatérale	Crus 1/2 (bilatérale) et V1 et V1 gauche	augmentation connectivité avec putamen et noyau caudé	
Yang	2015	22	IRMf (regional homogé)	repos	augmentation	gauche	vermis et 1/2	réduction après CC corrélée à l'amélioration clinique	
Niu	2017	26	IRMf (regional homogé)	repos	pas de comparaison	bilatérale		corrélée à l'évérité des obsessions	
Ho Pian	1998	7	mCPP	repos	diminution	bilatérale		mCPP agoniste HT	
Kang	2003	14	PET	repos		bilatérale		diminution après traitement corrélée à l'amélioration des performances neurocognitives	
Zuo	2013	8	PET	repos		bilatérale		augmentation après ingulotomie	
Hsieh	2014		PET (F-DOPA)	repos	augmentation	bilatérale			
Suetens	2014	29	PET	repos	augmentation	postérieure		diminution après capsulotomie	16 patients opérés par SCP, 13 par capsulotomie
Harris	1994	10	SPECT	repos	augmentation	bilatérale			
Busatto	2001	26	SPECT	repos	augmentation	droite			chez les patients début précoce (<10 ans) répondeurs
Wen	2013	8	SPECT	repos	diminution	gauche	vermis		potentialisation par quetiapine
		8	SPECT	repos	augmentation	gauche	tonsil	corrélation à la réponse	répondeurs potentialisation par quetiapine
Nakao	2005	10	IRMf	stroop		bilatérale		augmentée après traitement (fluvoxamine ou CC)	
Nakao	2005	10	IRMf	provocation	activation	bilatérale		diminution après traitement (fluvoxamine ou CC)	
Nabeyama	2008	11	IRMf	stroop	diminution	droite	tonsil	augmentation après thérapie comportementale	
Page	2009	10	IRMf	go/non-go et stroop	augmentation	bilatérale			
Sanematsu	2010	17	IRMf	provocation	activation	droite		prédictrice de la réponse à fluvoxamine	
Milad	2013	21	IRMf	extinction de la peur	diminution	bilatérale		corrélée à l'évérité	
Brooks	2014	15	IRMf	exposition nourriture	augmentation	droite	OCI		Adolescentes avec CA non spécifique
Tang	2016	18	IRMf	repos	augmentation	droite			
Jang	2017	16	IRMf	régulation émotionnelle	augmentation	bilatérale			
Moon	2018	8	IRMf	tache	diminution	bilatérale			

Tableau 5 Études de neuro-imagerie rapportant des anomalies au niveau du cerveau

.2.2.5.2.2. Lésion du cervelet et TOC

Seuls quelques cas de lésions de la fosse postérieure avec apparition de TOC dans les suites ont été rapportés (Figuee, Wielaard, et al. 2013) : une lésion de la fosse postérieure droite (Gonzalez et Philpot 1998), un kyste arachnoïdien au niveau du cervelet gauche chez une femme de 62 ans (Tonna et al. 2014), un méningiome de la fosse postérieure chez une femme de 33 ans dont la résection entraîne une amélioration spectaculaire des TOC (Takeuchi, Kato, et Kanemoto 2017), une résection d'une masse de la fosse postérieure chez une adolescente qui entraîne l'apparition de TOC (Sathe et al. 2016).

.2.2.5.2.3. Mécanismes sous-tendant l'implication du cervelet dans les TOC

Les mécanismes impliquant le cervelet dans les TOC restent encore inconnus. Shammaan (2007) ont émis l'hypothèse qu'une dysrégulation des boucles limbiques et cognitives cérébelleuses entraînerait « une dysmétrie cognitive et affective » qui serait à l'origine de réponses excessives ou diminuées aux stimuli environnementaux. Ainsi les anomalies cérébelleuses retrouvées dans les TOC pourraient conduire à un dysfonctionnement dans le traitement de l'information et dans la régulation des processus cognitifs et comportementaux conduisant à l'apparition de compulsions et de pensées obsessionnelles. Le cervelet semble impliquer dans d'autres troubles du spectre compulsif : dermatillomanie (Wabnegger et Schienle 2018), le syndrome Gilles de la Tourette (Pedroarena-Leal et Ruge 2017), les troubles du spectre autistiques (D'Mello et Stoodley 2015). Le cervelet pourrait également avoir un rôle moins spécifique car il joue un rôle dans la régulation des émotions (Picó-Pérez et al. 2017), semble également lié à certains traits de personnalité (alexithymie et la recherche de nouveauté) (Petrosini et al. 2017).

.2.2.5.3. *Neurostimulation non-invasive du cervelet : tDCS* (Grimaldi et al. 2014)

La stimulation du cervelet est décrite depuis de nombreuses années (Ferrucci et Priori 2014). Elle provoque des améliorations de certaines fonctions motrices (ataxie), fonctions cognitives avec une tolérance très bonne (van Dun, Mitoma, et Manto 2018). Dans les pathologies psychiatriques, une

étude par intermittent theta burst TMS a rapporté des résultats très intéressants chez des patients présentant une schizophrénie (Demirtas-Tatlidede et al. 2010). Une étude de tDCS avec un montage fronto-cérébelleux n'a pas montré son intérêt dans la dépression unipolaire (Ho et al. 2014). Quelques données ont été rapportées chez des patients bipolaires montrant un intérêt entre au niveau de la cognition chez les patients euthymiques (Bersani et al. 2017) (Minichino et al. 2015).

.2.2.5.4. Cervelet et excitabilité du cortex moteur

Une lésion du cervelet peut entraîner une diminution de l'excitabilité corticale controlatérale (Huynh et al. 2013) (Farias da Guarda et al. 2010) (Liepert et al. 2004). Il existerait une inhibition par le cervelet du cortex moteur principal controlatéral appelée CBI (cerebelar-brain inhibition) lorsqu'on stimule 5-6ms le cervelet avant de stimuler le cortex moteur). La stimulation de l'hémisphère cérébelleux entraîne une inhibition du cortex moteur produite par la stimulation des cellules de Purkinje au niveau du cervelet qui vont inhiber une voie excitatrice di-synaptique (noyau profonds du cervelet puis thalamus ventro-latéral puis cortex moteur principal) (Rossini et al. 2015). La CBI permettrait d'évaluer l'état d'excitabilité du cervelet ou/et sa connectivité avec le cortex. La CBI diminuerait en phase d'apprentissage et l'amplitude de cette diminution serait corrélée à l'efficacité de l'apprentissage (Galea et al. 2009). Ce phénomène pourrait s'expliquer par des mécanismes de LTD au niveau des fibres ascendantes du cervelet qui inhiberait les cellules de Purkinje empêchant leur activation par le stimulus de TMS. La stimulation anodique au niveau du cervelet entraînerait une augmentation de la CBI (cerebelar brain inhibition) tandis que la cathode la diminuerait (Galea et al. 2009). Ates et collaborateurs ont montré une diminution de la SICI et de l'ICF après une stimulation anodique (Ates, Alaydin, et Cengiz 2018). Summers et collaborateurs rapportent un allongement de la CSP après stimulation anodique du cervelet (Summers et al. 2018)

.2.3.Neurotransmetteurs et TOC

.2.3.1. Transmission glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur. Présent dans plus de 50% des synapses il a un rôle clé dans tous les mécanismes d'apprentissage. Il existe des récepteurs ionotropiques (NMDA, AMPA, kainate) et des récepteurs métabotropiques (mGluR) à action plus lente (Figure 12). Il faut noter que le glutamate a un rôle déterminant dans le fonctionnement des boucles CSTC l'ensemble des afférences striatales ainsi que les efférences thalamiques étant glutamatergiques. . Les études en spectroscopie par résonance magnétique retrouvent une augmentation des marqueurs glutamatergiques au niveau du COF (Whiteside et al. 2006) et du noyau caudé (Starck et al. 2008) (Naaijen et al. 2015) associées à une diminution de ces marqueurs au niveau du CCA indépendamment du statut médicamenteux (Brennan et al. 2015). Il apparait également que les patients souffrant de TOC aurait des taux de de glutamate dans le LCR augmentés par rapport aux sujets sains (Chakrabarty et al. 2005)

Ces résultats vont dans le sens d'une dysrégulation glutamatergique des boucles CSTC avec une diminution de la transmission glutaminergique au niveau du CCA et une augmentation de cette transmission au niveau du COF et du striatum. Les études génétiques ont mis en évidence plusieurs gènes impliqués dans la transmission glutamatergique : SLC1A1, EAAT3 et GRIN2B (sous-unité 2B du récepteur NMDA) (Marinova, Chuang, et Fineberg 2017) (Fernandez, Leckman, et Pittenger 2018). Enfin les études utilisant le paradigme « paired pulse » que nous développerons dans un second temps ont mis en évidence une augmentation de l'excitabilité corticale via un excès de facilitation glutamatergique. Enfin, de nombreuses molécules à propriété glutamatergique ont été proposées comme traitement de potentialisation avec des résultats qui apparaissent pour l'instant peu robustes (Marinova, Chuang, et Fineberg 2017) . L'ensemble de ces résultats converge vers le fait qu'une dysrégulation de la transmission glutamatergique jouerait probablement un rôle important dans la physiopathologie des symptômes.

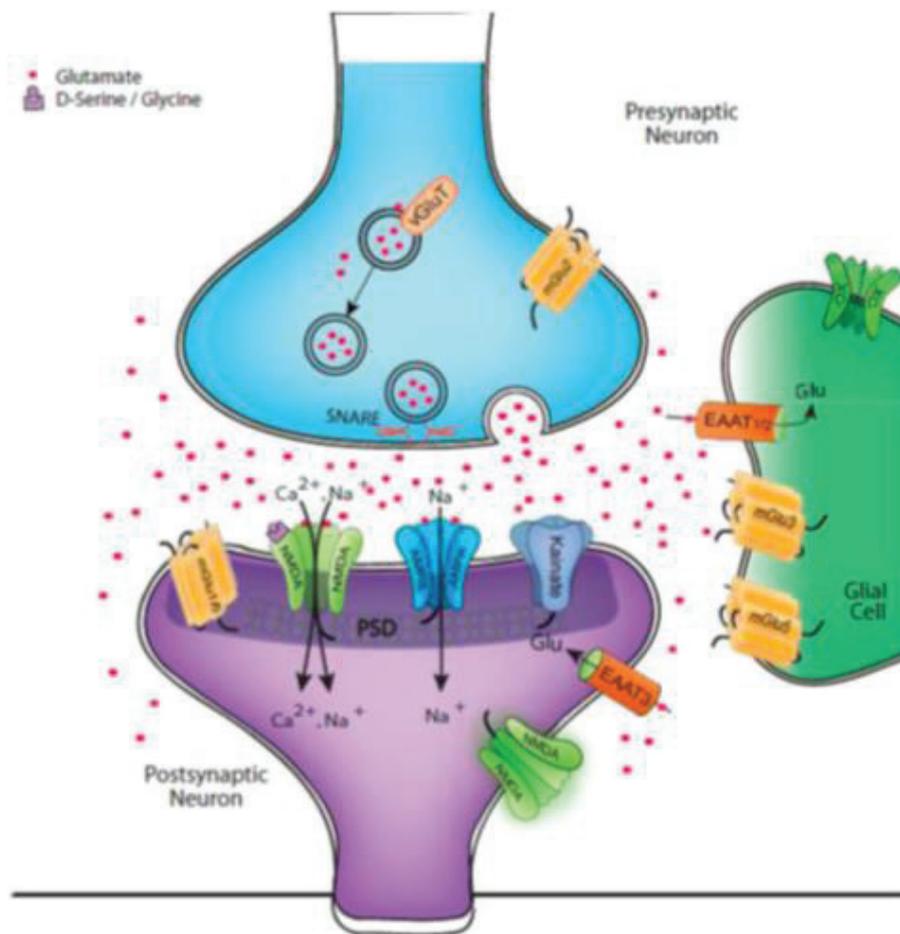


Figure 12 La synapse glutamatergique. d'après (Pittenger, Bloch, et Williams 2011)

.2.3.2. Anomalie du système sérotoninergique

Le traitement médicamenteux de référence pour les TOC sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS ou tricycliques avec un effet sérotoninergique prédominant (clomipramine)). L'effet neurobiologique dans les TOC de cette molécule a été étudiée sur des modèles animaux par El Mansari et collaborateurs (1995) qui ont montré qu'il existait un effet dans le COF à partir de 8 semaines pour des posologies de paroxétine ou fluoxétine plus importante que celle utilisée dans la dépression à type de désensibilisation des autorécepteurs 5HT terminaux (qui inhibent la libération de sérotonine) (el Mansari, Bouchard, et Blier 1995). Cet effet est plus précoce et obtenu avec des doses moindres dans les régions impliquées dans la dépression (hippocampe ...). Une étude récente a retrouvé chez les patients répondeurs à une thérapie cognitive et comportementale

ou un traitement médicamenteux une augmentation de la synthèse de sérotonine au niveau du raphé (Lissemore et al. 2018). Les études sur les marqueurs périphériques (5HIAA dans le liquide cérébro-spinal) n'ont pas permis d'obtenir des résultats reproductibles. Les protocoles de déplétion en tryptophane (précurseur de la sérotonine) ont montré un effet léger (Berney et al. 2006) (Hood et al. 2017) voir nul (Barr et al. 1994). Le Methyl-chlorophenylpiperazin (mCPP), agoniste 5HT2 et 5HT3, qui évaluerait la sensibilité des voies sérotoninergique, a été utilisé chez les patients avec TOC. Certaines études montrent une aggravation des TOC après injection intraveineuse de mCPP et une hyper-réactivité à ce produit (attesté par des marqueurs endocriniens : prolactine, cortisol...). cette observation n'a cependant pas été reproduite par toutes les équipes (Zohar et al. 2000). L'effet du mCPP disparaît après un traitement prolongé par inhibiteur de la recapture de la sérotonine (Zohar et al. 2000). Le sumatriptan (agoniste 5T1D) provoquerait également une aggravation des symptômes obsessionnels et compulsifs, indiquant un rôle spécifique possible des récepteurs 5HT1D (Zohar et al. 2000). Enfin il a été décrit que les antipsychotiques possédant une activité anti-sérotoninergique forte (clozapine , olanzapine) provoquaient chez les patients souffrant de schizophrénie de façon non rare l'apparition de symptômes obsessionnels et compulsifs (Grillault Laroche et Gaillard 2016). Certains gènes liés à la transmission sérotoninergique (HTR2A, SLC6A4, MAOA) semblent conférer une vulnérabilité aux troubles mais cette donnée est encore peu robuste. La psylocybin qui a une activité pro-sérotoninergique (5HT2A/2C) forte aurait montré des résultats intéressants chez un petit nombre de patients (Moreno et al. 2006).

.2.4.Modèles neurocognitifs

.2.4.1. Généralités

Le modèle le plus intéressant permettant d'expliquer la survenue des symptômes obsessionnels et compulsifs est celui d'un déséquilibre entre les actions déclenchées par un stimulus (habitude) et celles dirigées vers un but (déclenché par la recherche d'une récompense) (Gillan 2017)(Kalanthoff et al. 2016). Le modèle postulerait que la tendance à maintenir des comportements habituels et le manque de flexibilité pour passer d'un mode d'action dirigé vers un but provoquerait la survenue de compulsions. Les obsessions ne seraient qu'une rationalisation secondaire à la survenue du besoin de ritualiser. En effet, des travaux expérimentaux montrent que la répétition des vérifications entraînent une majoration de doute et l'apparition d'idées intrusives (van den Hout et al. 2002) (van Uijen et Toffolo 2015).

.2.4.2. Les habitudes

Les habitudes sont des actions déclenchées par le contexte (un stimulus) sans prise en compte de la conséquence de l'action. Elles se développent pour des actions répétées (s'habiller, aller au travail...) et permettent d'alléger le coût cognitif (en évitant d'avoir à envisager les conséquences, les actions alternatives...). Il s'agit donc de réponse automatique s'activant lorsque les conditions familières déjà rencontrées se répètent. Les actions nouvelles sont toujours mises au point sur un mode « dirigé » vers le but avant de passer éventuellement sur un mode habituel (c'est l'exemple par exemple de la conduite automobile). La dépendance excessive au fonctionnement habituel expose à un manque de flexibilité lorsqu'il faut réadapter l'action (c'est le cas par exemple quand on descend de l'ascenseur parce que la porte s'ouvre alors que nous sommes pas au bon étage, c'est également probablement le cas dans les addictions où le consommateur au stade de la dépendance consomme sans se poser la question de ce qu'il en attend (Gillan et al. 2016). Les habitudes fonctionnent selon un modèle de renforcement dit « model free » c'est-à-dire uniquement basé sur les expériences historiques qui associent à chaque action une récompense. Il s'agit également d'un modèle de conditionnement classique (ou Pavlovien) ou un stimulus est associé à une réponse indépendamment de la conséquence.

Les substrats neuronaux de l'exécution des habitudes seraient le putamen (striatum dorso-latéral). L'apprentissage de l'habitude serait dépendant de l'activité cervelet et de l'air prémotrice (Watson,

van Wingen, et de Wit 2018). La dépendance excessive aux habitudes serait un aspect majeur de la compulsivité dans une perspective transnosographique (TOC, addictions, trouble du comportement alimentaire...).

.2.4.3. Les actions dirigées vers un but

Les actions dirigées vers un but sont au contraire dirigées vers un objectif. Elles sont sensibles à la valeur attribuée aux résultats du comportements et au lien entre le comportement et ce résultat. Il s'agit d'une action basée sur un modèle (« model based » en opposition aux habitudes) où il existe une attribution d'une valeur aux résultats attendus et une évaluation du lien entre chaque action et le résultat espéré (Daw et al. 2011). Ce type de fonctionnement peut être évalué par deux paradigmes : la dévaluation du résultat de l'action (« outcome devaluation ») ou de la modification du lien entre l'action et le résultat (dégradation de la contingence). Les substrats neuronaux de ce type d'action comportent le noyau caudé (striatum dorso-médian) et le COF médian. Les troubles liés à la surévaluation de la récompense, l'absence de prise en compte de toutes les conséquences et possibilités caractérisent l'impulsivité dans une perspective transnosographiques (Bari et Robbins 2013).

Ce processus cognitif fait appel à de nombreuses fonctions cognitives exécutives : inhibition de la réponse, monitoring de l'erreur... Il existe également deux types d'inhibition une basée sur un but (pro-active) qui utiliserait la voie indirecte des boucles CSTC une habituelle (réactive) dont le substratum anatomique serait le voie hyperdirecte (gyrus frontal inférieur, SMA et NST) (Jahanshahi et al. 2015).

Si les actions dirigées vers un but correspondent à un mode d'apprentissage explicite et les habitudes plus souvent à un mode implicite, ces concepts ne se superposent pas complètement. L'opposition habitudes/actions dirigées vers un but est également proche de l'opposition faite par Kahneman d'un mode de pensée rapide, implicite automatisé et un mode de pensée lent, explicite (Kahneman 2012).

.2.4.4. Équilibre habitude/actions dirigées vers un but chez les patients présentant des TOC

L'équipe anglaise de Gillan et Robbins ont montré que les patients persistaient dans l'action apprise alors que la récompense avait disparu et qu'il ne s'agissait pas d'un déficit d'inhibition mais bien qu'ils n'étaient pas conscients de cette dévaluation (Gillan et al. 2011) (Voon et al. 2015). Les résultats ont été confirmés dans un paradigme d'évitement d'un résultat négatif (choc électrique au poignet) plus proche de la phénoménologie des TOC où il existe plutôt un souci d'éviter un événement difficile (accident, erreur, contamination...) (Gillan et al. 2014).

La spécificité de cette anomalie a pu être questionnée car de nombreux facteurs non spécifiques interviennent dans l'équilibre entre le mode d'actions dirigée vers un but et le mode basé sur des habitudes : la répétition importante de l'action (Tricomi, Balleine, et O'Doherty 2009), le stress (Schwabe et Wolf 2009), la saturation de la mémoire de travail (Otto et al. 2013), la difficulté à établir un lien entre l'action et la récompense (récompense retardée). Mais une étude en cours de publication montre en population générale une corrélation entre les symptômes obsessionnels et compulsifs et la difficulté à utiliser un fonctionnement « model based » par rapport à « model free » (Gillan et al. en soumission), cette corrélation n'est pas retrouvée avec les échelles de symptômes dépressifs mais avec les pathologies du spectre compulsif (addiction, boulimie). Une autre hypothèse proposée serait que le déficit principal rencontré chez les patients avec TOC serait la difficulté de passage d'une forme d'action vers une autre (entre habitude et action dirigée vers un but) (Gruner et al. 2016). Jahanshani et collaborateurs proposent de considérer les TOC comme une pathologie reposant sur un défaut des mécanismes d'inhibition des habitudes entraînant la persistance de pensées et comportements du registre des habitudes. Le substratum de ce déficit serait les anomalies au niveau de la boucle CSTC passant par le COF latéral (Jahanshani et al. 2015).

De nombreuses anomalies cognitives entre autres lors de tâches évaluant les fonctions cognitives ont été retrouvés chez les patients avec des TOC que l'on a pu en particulier rassembler sous le terme inflexibilité cognitive : inhibition (stroop, SSRT, go/no go), switch (TMT, WCST), apprentissage par renversement (reversal learning) (Samuel R. Chamberlain et al. 2008) (Shin et al. 2013) (Gruner et Pittenger 2017). Toutes ces anomalies pourraient contribuer au déséquilibre entre actions dirigées vers un but et les habitudes.

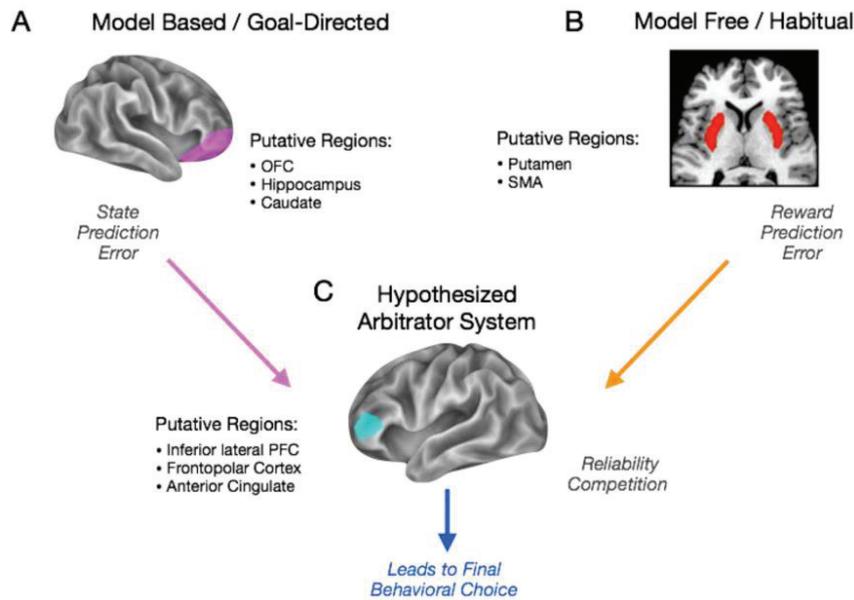


Figure 13 Arbitrage entre les deux modes d'action d'après Gruner et al. 2016 (Gruner et Pittenger 2017).

2.4.5. Modèle neurobiologique

Les TOC seraient une pathologie se caractérisant par la répétition ou persévérance de pensées, émotions, comportement de façon stéréotypée et ritualisée indépendamment des résultats. Cette anomalie serait sous-tendue par des perturbations des boucles CSTC entraînant difficultés de contrôle et propension à émettre des comportements, cognitions émotions de type habitude (Samuel R. Chamberlain et al. 2016)

Le COF médian et le noyau caudé antérieur semblent impliqués dans les processus d'action dirigée vers un but tandis que le putamen postero-latéral s'active lors de la réalisation d'habitude (Balleine et O'Doherty 2010) (Burton, Nakamura, et Roesch 2015) (Gremel et Costa 2013).

Chez les patients avec TOC, le noyau caudé s'active lors de la réalisation d'une habitude, cette activation est corrélée aux besoins ressentis de réaliser l'action habituelle (Gillan et al. 2015). Lors d'une tâche de provocation des symptômes, Banca et collaborateurs ont mis en évidence une activation du noyau sous thalamique, du putamen et une désactivation du noyau caudé, ce qui correspondrait au passage d'un mode « dirigée vers un but » vers un mode « habitude » (Banca et al. 2015). Le passage d'un mode d'action basé sur l'habitude à un mode dirigé vers un but fait appel à l'activation d'un réseau comprenant le COF latéral (Fettes, Schulze, et Downar 2017), le CCA, le gyrus frontal inférieur (Watson, van Wingen, et de Wit 2018). Le cervelet semble

nécessaire à l'apprentissage de nouvelles habitudes (Callu et al. 2007) (Liljeholm, Dunne, et O'Doherty 2015)

.2.4.6. Perspective évolutionniste

Szechtman et Woody ont proposé un modèle expliquant la psychopathologie du TOC (Szechtman et Woody 2006). Ils postulent que les patients présentent un défaut d'inhibition (ou une hyperactivation) d'un système de sécurité (« safety motivational system »), système de sécurité qui serait constitué d'un ensemble de scénarios d'évènements indésirables accumulés par l'espèce humaine au fil de l'évolution et d'un répertoire de réponses associées. Ce système a pour particularité d'être préventif, c'est-à-dire de s'activer sans qu'il n'y ait d'indice d'un danger, en temps normal un contrôle rapide constatant l'absence de danger permettrait d'inhiber ce système rapidement. Les patients avec des TOC ne parviendraient pas à stopper cette activation malgré l'absence de danger dans la réalité, entraînant le maintien du sentiment d'insécurité et la poursuite de comportements issues d'un registre comportemental ancestral (lavage, protection, répétition...) (Szechtman et Woody 2006). Ce modèle propose un défaut de sortie d'un fonctionnement de type « habitude » basé sur les expériences passées (au niveau de l'espèce), rend bien compte du rôle central de l'incapacité à s'arrêter dans les TOC (Hinds et al. 2012) et du doute généré, du caractère egodystonique (l'obsession renverrait à un registre de peurs ancestrales non actuelles, que le sujet ne pourrait pas stopper par le recours à la réalité actuelle), du caractère préventif des inquiétudes des patients (« et s'il se passait quelque chose... »)

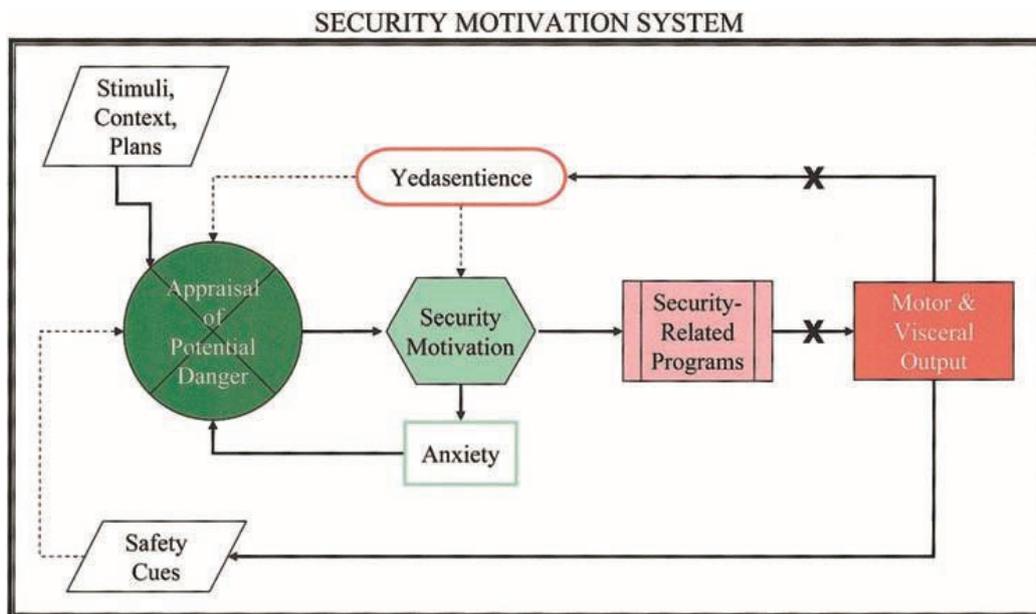


Figure 14 Modèle de Szechtman et Woody. (Yedasentience : sentiment de sécurité ; néologisme venant de l'hébreux "yeda" (savoir) et du latin sentir (sentir) (Szechtman et Woody 2006)

.3. Les TOC résistants

.3.1.Évaluation et définition de la résistance

L'évaluation de l'efficacité des prises en charge est habituellement basée sur la l'évolution des scores de 2 échelles :

La Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), cotée de 0 à 40, (W K Goodman et al. 1989) qui comprend deux sous-scores :

Obsessions (de 0 à 20)

Compulsions (de 0 à 20)

La Y-BOCS est l'échelle d'évaluation des symptômes de TOC la plus consensuelle. La version la plus utilisée repose sur un entretien semi-structuré et la cotation de 10 items de de 1 à 5 évaluant : la durée, l'interférence, l'inconfort, la tentative de résistance, le contrôle des obsessions (5 items) et des compulsions (5 items). L'évaluation porte sur la dernière semaine et sur les trois obsessions et les trois compulsions les plus fréquentes

L'échelle d'impression globale (CGI) (Zaider et al. 2003) qui comprend 3 scores :

L'échelle de sévérité (CGI-S) cotée de 1 (non malade) à 7 (parmi les patients les plus sévères)

L'échelle d'amélioration (CGI-I) cotée de 1 (très fortement amélioré) à 7 (très fortement aggravé)

L'index thérapeutique de 1 (rémission quasi complète et absence d'effets indésirables) à 16 (absence d'amélioration ou aggravation ave effets indésirables qui dépassent l'effet thérapeutique)

Cette échelle permet une évaluation rapide, reproductible de l'amélioration globale du patient.

Pallanti et collaborateurs (Pallanti et Quercioli 2006) ont proposé les définitions suivantes (Figure 15) :

Réponse thérapeutique complète : réduction de 35% ou plus du score YBOCS, CGI-I à 1 ou 2 (fortement ou très fortement amélioré)

Réponse thérapeutique partielle : une diminution comprise en 25 et 35 % du score YBOCS

Rémission : un score Y BOCS inférieur à 16.

Guérison : un score YBOCS inférieur à 8

Ces critères ont été rediscuté en 2016 pour établir un consensus (Mataix-Cols et al. 2016)

Réponse thérapeutique complète : réduction de 35% ou plus du score YBOCS et CGI-I à 1 ou 2 (fortement ou très fortement amélioré) pendant au moins une semaine

Réponse thérapeutique partielle : une diminution comprise en 25 et 35 % du score YBOCS et une CGI-I en dessous de 3 (amélioration minime) pendant au moins une semaine

Rémission : un score Y BOCS inférieur ou égal à 12 et une CGI-S à 1 ou 2 pendant au moins une semaine ou le patient ne remplit plus les critères de TOC.

Guérison : Etat de rémission maintenue pendant au moins un an

Rechute : pour les patients en rémission : le patient ne remplit plus les critères de rémission depuis au moins un mois ; pour les patients qui n'étaient pas en rémission ; il ne remplit plus les critères de réponse depuis au moins un mois

Le seuil de diminution du score YBOCS qui entraîne une amélioration significative de la pathologie semble variable selon les patients mais Tolin et collaborateurs avaient montré en 2005 que le seuil était probablement à 30% (Tolin, Abramowitz, et Diefenbach 2005).

La sensibilité aux changements de la YBOCS peut être diminuée chez les patients les plus sévères par un effet de plafonnement (par exemple une diminution de la durée des rituels de 9h à 4h entraîne seulement une diminution d'un point. La relation entre le score Y-BOCS et le degré de handicap n'est pas linéaire.

Il apparaît nécessaire d'inclure des évaluations de la qualité de vie ou du handicap en vie quotidienne telles que la GAF (Jones et al. 1995) ou WHOQOL-BREF (Skevington, Lotfy, et O'Connell 2004)

Des niveaux de résistance ont été défini par Pallanti et collaborateurs d'un niveau allant de 1 à 10 (Figure 16). Néanmoins, les modalités de traitement ont évolué depuis l'époque de la proposition de ces définitions et cette classification nécessiterait d'être mise à jour.

Il n'existe pas de définition consensuelle du TOC résistant. On retiendra qu'au minimum, il s'agit d'un patient en échec d'au moins un essai de traitement par ISRS à dose maximum tolérée sur une durée d'au moins 12 semaines. Le TOC réfractaire se définit comme un trouble résistant à toutes les prises en charge que l'on peut proposer (hors technique neurochirurgicales). On retient en

général actuellement que ces prises en charge doivent comporter au minimum : une TCC d'au moins 20 séances par un thérapeute bien formé à cette technique dans les TOC, l'essai de 3 antidépresseurs sérotoninergiques à dose maximale efficace dont un au moins doit être la clomipramine, une potentialisation d'un antidépresseur par un antipsychotique de nouvelle génération (aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone).

Stages of response

Stage of response	Stage	Description
I	Recovery	Not at all ill; less than 8 on Y-BOCS
II	Remission	Less than 16 on Y-BOCS
III	Full response	35% or greater reduction of YBOCS and CGI 1 or 2
IV	Partial response	Greater than 25% but less than 35% YBOCS reduction
V	Non-response	Less than 25% YBOCS reduction, CGI 4
VI	Relapse	Symptoms return (CGI 6 or 25% increase in Y-BOCS from remission score) after 3+ months of "adequate" treatment
VII	Refractory	No change or worsening with all available therapies

Figure 15 Définitions des stades de réponse dans les TOC (Pallanti et Quercioli 2006)

Level of non-response	Description
I	SSRI or CBT
II	SSRI plus CBT
III	2 SSRIs tried plus CBT
IV	At least 3 SSRIs tried plus CBT
V	At least 3 SRIs (including CMI) plus CBT
VI	At least 3 SRIs including clomipramine augmentation plus CBT
VII	At least 3 SRIs including CMI+CBT+psychoeducation and other classes of medication (benzodiazepine, mood stabilizer, neuroleptic, psychostimulant)
VIII	At least 3 SRIs including intravenous CMI+CBT+psychoeducation
IX	At least 3 SRIs including CMI+CBT+psychoeducation and other classes of antidepressant agents (NSRI, MAOI)
X	All above treatments, neurosurgery

Figure 16. Stade de résistance selon (Pallanti et Quercioli 2006)

.3.2.Réponse placebo

La réponse aux traitements placebo dans les TOC est nettement plus faible que dans d'autres troubles psychiatrique (dépression ou troubles anxieux) (Sugarman, Kirsch, et Huppert 2017); la réduction du score YBOCS induite par les traitements placebo est de l'ordre de 3 à 5% sur 3 mois dans les études pharmacologiques en population non-résistante. Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer cette observation. L'ancienneté des troubles expliquerait leur moindre sensibilité à l'effet placebo (les troubles chroniques avec une longue période d'évolution tels la phobie sociale ont un effet placebo moindre que les troubles dépressifs) tout comme l'inflexibilité des croyances des patients. Il existerait une « concurrence » dans l'attribution d'une éventuelle réduction du symptôme entre les compulsions ou évitements (« je vais mieux parce que j'évite ce qu'il me fait peur ») et l'effet pharmacologique Enfin, la propension aux doutes propre à la pathologie s'appliquerait vis-à-vis de l'effet placebo et pourrait diminuer l'impact de celui-ci.

.3.3.Principe de prise en charge

La prise en charge des TOC repose sur l'utilisation des psychothérapies de type cognitivo-comportementale ou/et l'utilisation de psychotropes en particulier de type ISRS (Hirschtritt, Bloch, et Mathews 2017). Plusieurs études cliniques ont démontré l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques dans le TOC, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui constituent le traitement pharmacologique de première intention. Les recommandations internationales recommandent d'utiliser en première ligne un traitement par ISRS ou par psychothérapie de type TCC (Katzman et al. 2014) (Haute Autorité de Santé 2005). Les stratégies en cas d'échec sont le changement d'ISRS, le recours à la clomipramine, la potentialisation d'un IRS par un antipsychotique, voir pour des niveaux de résistance plus élevée le recours à une combinaison ISRS et clomipramine. Au total et quel que soit les stratégies de potentialisation employées, de 30 à 40% des patients sont non-répondeurs et restent symptomatiques. Concernant les thérapies cognitives et comportementales, les études randomisées et les méta-analyses ont montré l'efficacité dans seulement 50% des cas, avec une acceptabilité moyenne en clinique, un nombre non-négligeable de patients ayant une observance partielle voir nulle (Santana et Fontenelle 2011).

L'utilisation des techniques de neuromodulation non invasives telles que la rTMS (stimulations magnétiques transcrâniennes répétées) ou la tDCS (stimulation électrique par courant continue transcrânienne) ont été proposées dans les situations de résistance et nous développerons plus largement ces données ultérieurement.

.3.4.Psychoéducation

La psychoéducation a une place primordiale dans la prise en charge. Le TOC est une maladie chronique souvent considérée par les patients comme honteuse et inquiétante (« je deviens fou »), ce qui explique en partie le retard de diagnostic souvent important. Elle constitue une partie importante des TCC mais doit être réalisée par tous médecins ou psychologues prenant en charge un patient présentant un TOC.

Les objectifs de la psychoéducation sont :

- rassurer le patient sur le fait qu'il ne va pas perdre le contrôle ou devenir fou ;
- nommer le trouble,
- souligner sa tendance à la chronicité sans prise en charge, l'impact fonctionnel qu'il peut entraîner ;
- insister sur l'existence de traitements médicamenteux efficaces, leur délai d'action important (6 à 12 semaines), la nécessité d'utiliser des posologies importantes, le rôle limité des anxiolytiques dans la prise en charge au long cours ;
- expliquer la nécessité de réaliser les exercices de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) en dehors des séances pour pouvoir progresser ;
- rencontrer l'entourage afin de leur expliquer la pathologie et de les impliquer dans la prise en charge. Il est essentiel d'informer les proches sur l'importance de ne pas participer aux rituels, ne pas faciliter l'évitement, ne pas répondre aux demandes de réassurances répétées qui peuvent contribuer au maintien du trouble et d'aider le patient à réaliser les exercices proposés dans la TCC (concept de co-thérapeute).

.3.5.Psychothérapies

.3.5.1. Principes de la thérapie comportementale

.3.5.1.1. *Modèle comportemental*

Selon la théorie comportementaliste, le processus d'habituation permet une diminution progressive des difficultés à supporter l'exposition. L'auto-observation permet de modifier les croyances et expectations quant aux symptômes et supporte le versant cognitif de la thérapie. Selon le modèle comportemental l'obsession proviendrait de l'association d'un stimulus neutre à des émotions négatives et génératrices d'anxiété. Ces obsessions seraient maintenues à la fois par les compulsions et l'évitement qui empêchent la mise en place des processus d'habituation.

.3.5.1.2. *Thérapie comportementale (EPR)*

La méthode de référence est l'exposition avec prévention de la réponse (approche comportementale) (EPR) (Meyer 1966). Elle consiste à exposer le patient aux conditions qui déclenchent les obsessions anxieuses (exposition in vivo et en imagination), à empêcher toute compulsion (observable ou mentale), à 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 ses rituels qui sont conçus comme des stratégies d'évitement de l'angoisse.

.3.5.2. Principe de la thérapie cognitive

.3.5.2.1. *Modèle cognitif*

D'après le modèle cognitif issu de la théorie de Beck, les obsessions deviendraient pathologiques en raison d'anomalies du traitement de l'information par le patient. Une pensée automatique générée par un schéma cognitif situé dans la mémoire à long terme serait associée à une pensée obsédante et amènerait le patient à ritualiser afin de réduire l'anxiété générée mais contribuerait à

renforcer les croyances erronées. Le phénomène de pensée intrusive ne serait donc pas pathologique (il est fréquent dans la population générale) mais c'est la façon d'appréhender cette pensée qui conduirait aux symptômes. Les thèmes des schémas cognitifs sont la responsabilité excessive, une surestimation des risques encourus, une surestimation de l'importance du contrôle de la pensée et une tendance au perfectionnisme (Salkovskis 1985).

.3.5.2.2. *Thérapie cognitive*

Elle repose sur le modèle cognitif élaborée initialement par Salkovskis. Les stratégies générales de cette approche sont :

- considérer les pensées intrusives comme des stimuli
- identifier les pensées automatiques et les modifier
- aider le patient à supprimer les pensées neutralisantes et les rituels ouverts
- rechercher les schémas sous-jacent et les assouplir.

Elle repose sur la différenciation des pensées

- intrusives : idées ou image pénible qui vient à l'esprit de façon répétitive et involontaire
- automatiques : c'est une interprétation de la pensée intrusive qui est en accord avec la pensée du sujet.
- Neutralisantes : sont des tentatives comme les rituels moteurs de neutraliser la pensée intrusive. Certains sont des verbalisations de rituels moteurs, d'autres sont des rituels mentaux (répéter, compter ou produire une pensée positive...)

Les techniques utilisées pour discuter les pensées automatiques ou les pensées neutralisantes sont

- recherche des erreurs logiques (abstraction sélective, maximalisation, inférence arbitraire...)
- la discussion socratique (questionner le patient sans lui suggérer ou lui imposer une opinion)

- argumentation pour et contre de ce qui est avancé
- générer des explications alternatives, « décatastrophiser » : qu'elle est l'hypothèse la pire, la meilleure, Comment faire face au pire ? Qu'elle est l'hypothèse la plus probable
- technique de décentrage (du double standard) ; comment jugeriez vous la situation si elle arrivait à quelqu'un d'autre
- estimation des probabilités (utilisable également avant et après les techniques précédentes)
- évaluation des responsabilités avec la technique du « camembert »
- expérience comportementale : les conséquences redoutées surviennent elles en l'absence de rituel

Dans un dernier temps, la thérapie s'attachera à modifier les schémas sous jacents en particulier les schémas de responsabilité, importance excessive à la pensée, besoin excessif de contrôler sa pensée, de surestimation de la menace, d'intolérance à l'incertitude, de perfectionnisme qui semblent être fréquemment présentes chez les patients avec TOC.

La thérapie cognitive « pure » a fait l'objet de moins d'étude que l'EPR ; néanmoins les données existantes vont dans le sens d'une efficacité comparable à l'EPR (Öst et al. 2015) et confirment une applicabilité aux sujets ruminateurs (sans rituels moteurs).

.3.5.3. Efficacité

Depuis les années 1980, l'utilisation des techniques de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est devenue la méthode de psychothérapie de référence pour la prise en charge des patients souffrant d'un TOC. Leur efficacité a été démontrée par plusieurs études randomisées de bonne qualité méthodologiques ; la taille de leur effet est de l'ordre de 1.13 (SMD) avec un nombre de patients à traiter à 4 (Öst et al. 2015). Leur efficacité apparaît supérieure à celle des ISRS mais peu d'études de comparaison directe ont été effectuées. Plus 50% des patients sont répondeurs.

.3.5.4. Modalités de traitements

.3.5.4.1. *Approche groupale*

Il existe moins de données scientifiques sur leur efficacité. Elles permettent en théorie de traiter plusieurs patients en même temps, de créer un réseau relationnel chez les sujets souffrant de TOC, d'utiliser le modelage social et le soutien entre les patients comme élément thérapeutique additionnel. L'approche groupale a pu être proposée en complément d'un traitement individuel, dans le cadre du maintien des gains thérapeutiques ou comme alternative à la thérapie individuelle. Les approches comportementales (EPR) ou cognitives sont applicables. Il semble nécessaire que le groupe soit animé par au moins deux thérapeutes. Le taux d'abandon en cours de traitement semble hélas un peu plus élevé qu'en thérapie individuelle. La modalité de thérapie en groupe pourrait avoir une efficacité similaire à un traitement individuel mais le faible nombre d'études comparatives pourrait masquer la supériorité du traitement individuel par manque de puissance (Jónsson, Hougaard, et Bennedsen 2011).

.3.5.4.2. *Thérapie cognitive versus thérapie comportementale*

Moins d'études ont porté sur la thérapie cognitive pure que sur la thérapie comportementale, l'ajout de thérapie cognitive à l'EPR n'améliorerait pas l'efficacité (Ougrin 2011). Dans les protocoles modernes de thérapie cognitive qui implique tous une part d'exposition, l'efficacité apparaît comparable (Öst et al. 2015). L'EPR doit donc être l'intervention psychothérapeutique de première intention associée ou non à une thérapie cognitive. La thérapie cognitive seule pourrait avoir un intérêt particulier chez les patients présentant uniquement des rituels mentaux, les patients refusant les expositions donc les patients à faible insight. Le taux d'arrêt de la thérapie serait plus faible dans les thérapies cognitives que pour les thérapies comportementales (Öst et al. 2015).

.3.5.4.3. *Nouvelles approches*

.3.5.4.3.1. Inference based therapy (Julien, O'Connor, et Aardema 2016)

Il s'agit d'une approche cognitive qui insiste sur l'analyse et le désengagement du doute jugé central dans la genèse et le maintien des TOC.

Les étapes fondamentales de la thérapie sont les suivantes :

- il existe un raisonnement qui précède le doute
- ce raisonnement obéit à une certaine logique
- le doute du TOC devient de plus en plus réel quand on agit en fonction de lui
- au delà des symptômes, les patients redoutent de devenir une personne aux qualités contraire à leur vrai personnalité
- le doute se construit sur la confusion entre possibilité et réalité et entre imagination et réalité. Le doute du TOC ne s'appuie sur aucun élément de la réalité dans l'ici et maintenant.
- La progression dans le TOC entraîne une augmentation de l'absorption et l'immersion dans l'imaginaire et provoque une diminution au recours de la sensorialité (le réel ici et maintenant) qui aboutit à un effet de « sabotage » de sa sécurité
- le TOC « utilise » des artifices pour induire une confusion entre imaginaire et réalité (comparer à des faits non comparables, hors contexte, justification par la peur, confusion réalité « profonde » (utiliser un microscope pour trouver des microbes) et imagination, discréditer les sens, la vérification réinduit du doute (« la vérification pourrait avoir créé une erreur »), pousser à la discussion sur le doute entraîne dans l'imaginaire, argument du type « peut être que cette fois ci le doute sera fondé » ou faire redouter des conséquences à long terme
- Développer et renforcer son « vrai » authentique affaiblit l'idée de la personne que vous seriez selon le TOC (le « self TOC »)

.3.5.4.3.2. Thérapie neurocomportementale (Clair et al. 2013)

Ces auteurs parisiens proposent une approche différente des techniques classiques inspirées de la méthode « 4 steps » du Dr Schwartz (Saxena et al. 2009) en constatant leurs limites : l'EPR est refusé par un nombre de patients non négligeable, certains patients ne voient pas leur anxiété diminuer, certains patients vont faire les tâches d'EPR en gardant en tête l'obsession, en se contraignant à un évitement généralisé (ils ne peuvent rien faire pendant l'EPR et souvent finiront par ritualiser à la fin de l'EPR). Ils pointent également les limites des techniques cognitives,

principalement sur le point que les techniques comme les calculs de probabilité, les camemberts de responsabilité leur semblent contraire aux données neuroscientifiques actuelles qui établissent clairement que des désordres biologiques sous-tendent les TOC.

Leur modèle explicatif repose sur l'idée que les dysfonctionnement cérébraux (hyperexcitation) entraîneraient un besoin « mécanique » de contrôle. Le « cerveau » se saisirait alors d'une pensée pour la transformer en obsession. Le rôle central est porté par la contrainte « cérébrale ». Les rituels seraient des tentatives de « purger » le besoin de contrôle. Le conditionnement opérant serait un mécanisme de renforcement (sous tendu par l'hyperactivation des boucles cortico-sous cortico-corticale).

- Leur technique accorde un rôle central à la psychoéducation avec les messages clés suivants :
- l'origine du trouble est un dysfonctionnement cérébral entraînant une excitation des zones de contrôle
- cette zone « exige » des rituels pour se « vidanger » et produit de l'anxiété pour y parvenir
- cette excitation entraîne dans son emballement la transformation de pensée banale en obsession (fixation arbitraire) , et produit un désaccord avec le cerveau « rationnel » qui produit le doute
- les rituels provoquent une automatisation de la maladie

- Le travail cognitif s'appuie sur les axes suivants :
 - pas de travail d'argumentation ou de probabilité . L'adhésion aux suppositions est due non pas à la pertinence des suppositions mais à l'excitation du cerveau. « tout est neurologique, ma façon de penser est fausse, je n'ai donc pas à y répondre »)
 - repérage des symptômes et recours constant au diagnostic :
 - discours du TOC (doute pathologique) : basé sur une incertitude une supposition (« et si... »), sur l'imagination (pas perception), souvent flou
 - travailler à l'acceptation de l'incertitude, exiger des arguments et pas des suppositions

- c'est la fixation mentale qui fait que vous y croyez pas la logique.
- Le travail comportemental s'appuie sur les principes classiques de l'exposition et de la répétition
- l'impossibilité matérielle : on rend la réalisation du rituel impossible (contamination totale par parcelle dans les TOC de contamination)
- le décalage : ritualiser librement mais en « douceur » et en faisant des pauses entre les rituels (la réalisation immédiate ou la réalisation bloquée renforce la compulsion) (le temps diminue l'excitation du cerveau)
- la provocation et le sabotage : modifier le rituel, le faire de la mauvaise façon délibérément
- le laisser-couler et la nomination de la maladie : laisser couler les éléments internes (proche des thérapies cognitives de troisième vague type ACT), le dialogue, la lutte renforçant les TOC
- supprimer les évitements est une priorité avant la suppression des rituels

.3.5.4.3.3. Thérapies à distance

Les thérapies délivrées à distance via internet ou par livre (biblio thérapie) semblent pouvoir montrer une efficacité significative et peut être similaire aux TCC individuelles classiques réalisées auprès d'un thérapeute (Wootton 2016).

La thérapie comportementale par EPR a une efficacité établie dans les TOC avec près de 75% des patients qui présentent une amélioration à l'issue de la thérapie. Ces résultats sont maintenus dans le temps (au-delà de deux ans). Cependant, il faut considérer qu'un nombre important de patients refuse ce traitement (près de 25%) et près de 10% abandonnent prématurément la thérapie. Il s'agit en particulier de patient présentant un insight faible, une dépression associée sévère. Cette technique s'applique difficilement aux patients dits « ruminateurs » qui ne présentent pas de compulsion motrice apparente.

.3.5.4.3.4. Autres approches

Une étude adaptant le protocole MBSR (mindfulness based stress reduction) basé sur une approche de méditation pleine conscience a montré une efficacité chez des patients avec TOC par rapport à une liste d'attente (Key et al. 2017). Une étude récente portant sur 55 patients n'a pas retrouvé de différence entre une approche basée sur la TCC et une approche basée sur l'EMDR (eye movement desensitization and reprocessing) (Marsden et al. 2017).

.3.5.4.3.5. Potentialisation par des agents pharmacologiques

Certains agents tels que la D-cycloserine pourraient par leur propriété agoniste NMDA augmenter et accélérer la rapidité d'apprentissage. Des études randomisées semblent confirmer cette hypothèse (Andersson et al. 2015) (Wilhelm et al. 2008)(Kushner et al. 2007) mais l'effet ne serait présent que chez les patients ne recevant pas de traitement antidépresseur.

.3.5.5. Facteurs de résistance

La dépression a souvent été perçue comme un facteur d'échec des TCC ; cependant cette notion n'a pas été confirmée dans les dernières méta-analyses (Öst et al. 2015).

Le nombre de séances, leur fréquence ne modifie pas l'efficacité ; l'âge semble diminuer l'efficacité (Olatunji et al. 2013) (Öst et al. 2015).

.3.5.6. Limites

Le taux de refus de participation à une TCC en vie réelle n'a jamais été bien étudié et reste mal connu ; il pourrait être assez élevé (de 20 à 45% dans certaines études (Santana et Fontenelle 2011) (Santana et al. 2013)). Il concernerait entre autres les patients avec faible insight, les patients avec un très fort niveau d'émotion négative lors des expositions. Les abandons en cours de thérapie seraient de l'ordre de 10% à 20% et surviendraient plus souvent dans les thérapies comportementales que dans les thérapies cognitives où les taux sont proches des patients suivis en « liste d'attente » (environ 10%). Les thérapies comportementales s'appliquent difficilement aux patients ayant des rituels uniquement mentaux. Les thérapeutes formés à ces techniques restent peu nombreux. La réalisation d'une TCC nécessite plus de 12 à 20h environ de thérapie ce qui constitue

un coût important qui n'est pas toujours pris en charge par les caisses primaires d'assurance maladie (absence de remboursement des consultations auprès de psychothérapeutes non médecin). L'effet semble décliner après la fin de la thérapie tout en restant significatif à distance (1.39 à 0.43 (G Hedge) (Olatunji et al. 2013) (Öst et al. 2015).

.3.6.Pharmacothérapie

.3.6.1. Traitement de première intention : ISRS

Les antidépresseurs à activité inhibitrice de la recapture de la sérotonine (ISRS : fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine, citalopram, escitalopram et tricycliques : clomipramine) ont démontré leur efficacité de façon robuste. La taille d'effet est estimée à 0.61 (g de Hedge) pour les ISRS avec un nombre de patients à traiter de 4 (NNT) (Soomro et al. 2008). La clomipramine a une taille d'effet un peu supérieure à 0.95 (Ackerman et Greenland 2002) mais cette différence ne serait pas significative (Skapinakis et al. 2016a) les études de comparaisons directes n'ont pas permis de confirmer cette supériorité sur les ISRS. La tolérance de la clomipramine est moins bonne que celle des ISRS, ce qui justifie pour la plus part des experts son utilisation en deuxième voir troisième intention (Fineberg et al. 2015). Il n'y aurait pas de différence d'efficacité entre les différents ISRS (D. A. Geller et al. 2003). Le choix de la molécule repose donc avant tout sur la tolérance. Au total 40 à 60% des patients sont répondeurs à un traitement pharmacologique correctement conduit (Soomro et al. 2008).

L'efficacité est dépendante de la dose (M. H. Bloch et al. 2010). Il est classiquement décrit que l'effet est retardé et apparaît qu'après 4 à 8 semaines de traitement. Ceci pourrait être l'illustration d'un effet plus lent de désensibilisation des auto-récepteurs au niveau du cortex orbito-frontal (8 semaines) par rapport au cortex préfrontal (3 semaines) (El Mansari et Blier 2006) . Néanmoins, une méta-analyse récente montre qu'une diminution du score YBOCS apparaît dès 2 semaines (Issari et al. 2016). Il existe néanmoins un accord d'expert pour considérer qu'une thérapeutique ne doit pas être interrompue avant 12 semaines dont 6 semaines à la dose maximum tolérée. Le risque de rechute est important à l'arrêt de la molécule (50% à 6 mois) (Hirschtritt, Bloch, et Mathews 2017), ainsi il est recommandé de poursuivre le traitement sur une durée de un à deux ans (Koran et Simpson 2013) Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour proposer une diminution de dose sur la phase de consolidation ou maintenance (Fineberg et al. 2015).

.3.6.2. Traitement en cas de résistance

.3.6.2.1. Généralités

En cas d'échec d'un premier traitement pharmacologique, il convient de s'assurer de la bonne observance du traitement, que la dose prescrite est suffisante (éliminer des interactions pharmacocinétiques avec d'autres molécules, s'assurer par un dosage sérique que les taux sanguins sont suffisants et éliminer un profil pharmacocinétique particulier (génotype conférant un métabolisme accéléré par certains cytochrome P450). La présence d'une autre pathologie psychiatrique (troubles de l'humeur, trouble de la personnalité, état de stress post-traumatique, trouble du spectre autistique...) ou non psychiatrique (tics, maladie des noyaux gris centraux...) est à rechercher très soigneusement car elle peut expliquer l'échec d'un traitement soit en conférant aux troubles une résistance particulière soit par ce que le trouble s'explique mieux par un diagnostic différentiel. La nature des interactions avec l'environnement est également à préciser car l'accommodation aux troubles par les proches tout comme une attitude trop critique sont des facteurs de résistance fréquents (Lebowitz et al. 2012).

.3.6.2.2. Association avec une TCC

Bien que cette stratégie soit proposée par de nombreux experts en cas de résistance voir en première intention dans les cas les plus sévères, nous ne disposons que de peu de données validant l'intérêt de cette association. Il semblerait que chez les patients répondeurs partiels à un traitement par ISRS, l'ajout d'une TCC permette d'améliorer l'amélioration clinique significativement (Fineberg et al. 2015). La supériorité de l'association par rapport à la TCC seule apparaît plus difficile à mettre en évidence que par rapport à la pharmacothérapie seule. L'association semble supérieure à la pharmacothérapie seule mais Un essai clinique randomisé de bonne qualité méthodologique a montré que l'ajout d'une TCC serait plus efficace que l'ajout de la risperidone (Simpson et al. 2013).

.3.6.2.3. Switch vers un autre ISRS

L'échec d'un ISRS n'est pas prédictif de la réponse à un autre ISRS, ce qui valide la stratégie de « switch » au sein de la même classe (Fineberg et al. 2015). La probabilité de répondre à un autre

ISRS après échec d'un premier ISRS reste assez élevée (environ 30 à 50%); celle-ci diminue avec la répétition des échecs (Koran et Simpson 2013). Il est donc justifié de proposer en cas d'échec d'un premier ISRS, l'essai d'un deuxième ISRS.

.3.6.2.4. *ISRS à forte posologie*

Quelques études contrôlées indiquent que l'augmentation de la posologie au-delà des posologies maximales recommandées pourraient augmenter le taux de répondeurs (Fineberg et al. 2015). Cette attitude peut s'envisager chez les patients ne présentant pas d'effets indésirables aux doses maximales, particulièrement s'ils ont une réponse partielle, s'ils présentent un métabolisme rapide. Les doses maximales suggérées sont : 60mg pour l'escitalopram, 120mg pour la fluoxétine, 450mg pour la fluvoxamine, 100 mg pour la paroxétine, 400mg pour la sertraline. L'usage de l'escitalopram et la citalopram à forte posologie doit être envisagé avec prudence du fait des risques de trouble du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT.

.3.6.2.5. *Clomipramine*

La clomipramine (tricyclique à action sérotoninergique forte) semble montrer une taille d'effet plus importante dans les études versus placebo (Ackerman et Greenland 2002) mais les études plus récentes ne confirment pas cette supériorité (Skapinakis et al. 2016b). Les effets indésirables liés à la clomipramine sont par contre plus importants. La clomipramine est donc à envisager généralement qu'après l'échec de deux ou trois ISRS en veillant au respect des contre-indications en particulier sur le plan cardiaque (réalisation d'un ECG dans le bilan pré-thérapeutique), en surveillant les interactions avec d'autres molécules inductrices de trouble du rythme cardiaque (escitalopram, citalopram, antipsychotique...), ou pouvant ralentir son métabolisme (sertraline à forte posologie, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine). Cette molécule est à employer avec précaution chez les patients à forte risque suicidaire du fait de sa létalité en cas de surdosage volontaire. La posologie peut être augmentée jusqu'à 300mg par jour si nécessaire.

.3.6.2.6. *Potentialisation par un antipsychotique de nouvelle génération*

L'ajout d'un antipsychotique à dose faible à modérée augmenterait le taux de répondeur chez les patients en échec d'un traitement par ISRS. Cette amélioration est cependant modeste avec environ un patient sur trois répondeur et une différence de 4 points de YBOCS avec le traitement placebo (taille d'effet de 0.64 g de Hedge) (Dold et al. 2013). Il a initialement été décrit dans les premières études sur l'haloperidol que les patients présentant des TOC associés à des tics auraient un bénéfice plus important de cette stratégie mais cela n'a pas pu être confirmé sur l'ensemble des études (David Veale et al. 2014). Les molécules proposées sont haloperidol (2–4 mg/jour), risperidone (1–2 mg/jour), quetiapine (150–600 mg/jour), olanzapine (5–10 mg/jour) and aripiprazole (15–30 mg/jour) mais les dernières méta-analyse confirment seulement l'efficacité pour l'aripiprazole, l'haloperidol et la risperidone (David Veale et al. 2014) (Dold et al. 2013).

L'efficacité de cette stratégie est en général rapide (2 à 4 semaines) ainsi on considère qu'en l'absence d'amélioration après 6 semaines le traitement doit être interrompu.

.3.6.3. *Traitement en cas de résistance importante (réfractaire)*

Les TOC réfractaires sont définis par l'absence d'amélioration malgré le recours aux principales thérapies établies du trouble. Il n'existe pas de définition précise consensuelle des interventions à envisager mais les critères souvent proposés (Naesström, Blomstedt, et Bodlund 2016) sont : 3 traitements inhibiteur de la recapture de la sérotonine à dose maximum tolérée sur une durée suffisante dont la clomipramine, essai d'une potentialisation par antipsychotique, un traitement par TCC d'au moins 16 à 20 séances, la recherche et la prise en compte des comorbidités. Le concept de TOC réfractaire a été beaucoup utilisé pour les études de traitements neurochirurgicaux et se complétait alors par la notion de sévérité (YBOCS>25, impact sur la qualité de vie) et de chronicité (évolution supérieure à 5 ans).

.3.6.3.1. *Modification des modalités de TCC*

La réalisation d'une prise en charge psychothérapeutique cognitive et comportemental sur un mode intensif en hospitalisation pourrait montrer une efficacité y compris chez les patients résistants

(David Veale et al. 2016). Le recours à un thérapeute ou une équipe spécialisée dans le TOC peut permettre une amélioration de l'efficacité. Classiquement, on recommande d'ajouter un travail cognitif pour les patients ne parvenant pas à réaliser les exercices d'exposition avec prévention de la réponse.

.3.6.3.2. Association ISRS et clomipramine

Dans des situations de haut niveau de résistance, une association ISRS avec la clomipramine peut être proposée avec une utilisation de dose le plus souvent faible de clomipramine (<75mg). Les associations avec d'autres molécules inductrices de troubles du rythme cardiaque (escitalopram, citalopram, antipsychotique...), ou pouvant ralentir son métabolisme (sertraline à forte posologie, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) sont à éviter ou nécessitent le recours à des doses faibles de clomipramine et une surveillance étroite des taux sériques et de l'ECG (Andrade 2013).

.3.6.3.3. Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées contre placebo. Une étude montrait une efficacité similaire de la venlafaxine par rapport à la paroxétine (Denys et al. 2003)

.3.6.3.4. Traitement inhibiteur de la sérotonine par voie intra-veineuse

Quelques études contrôlées randomisées sur de faibles effectifs semblent indiquer que la clomipramine ou le citalopram par voie intra-veineuse auraient une efficacité supérieure à la voie orale (Fineberg et al. 2015).

.3.6.3.5. Molécules en cours d'investigation

.3.6.3.5.1. Molécules glutamatergiques

Un certain nombre de molécule ayant une activité modulatrice sur le système glutamatergique ont fait l'objet de travaux sur leur intérêt dans les TOC résistants (Marinova, Chuang, et Fineberg 2017).

La mémantine qui possède une activité antagoniste des récepteurs NMDA de faible affinité agissant préférentiellement sur les récepteurs non synaptiques a montré des résultats favorables dans résultats favorables dans 3 essais contrôlés de faible taille menés par le même groupe de chercheurs Iraniens (Modarresi et al. 2017) (Haghighi et al. 2013)(Ghaleiha et al. 2013).

La kétamine qui est un antagoniste non-compétitif à forte affinité a fait l'objet d'un essai en crossover avec un effet significatif de la perfusion se prolongeant au-delà d'une semaine (Rodriguez et al. 2013)

Le riluzole qui aurait entre autres modes d'action une modulation des canaux ionique voltage dépendant et une augmentation de la recapture du glutamate par les cellules gliales a fait l'objet d'un essai contrôlé chez l'adulte (Pittenger et al. 2015) et un essai chez l'enfant (Grant et al. 2014) qui n'ont pas mis en évidence d'amélioration significative dans le groupe actif.

Des antiépileptiques ayant une action glutamatergique ont été également proposés comme traitement potentialisateur. Trois essais contrôlés sur le topiramate n'ont pas donné des résultats cohérents avec une étude négative (Afshar et al. 2014), une étude positive (Mowla et al. 2010) et une étude montrant une amélioration significative uniquement sur les compulsions (Berlin et al. 2011). La lamotrigine qui a une action glutamatergique via l'inhibition de canaux sodique voltage dépendant pré-synaptique a montré son efficacité dans un essai contrôlé de faible taille (Bruno et al. 2012).

Le N-acetyl-cystéine qui possède des propriétés de régulation des voies glutamatergiques fait l'objet de plusieurs essais contrôlés ici encore avec des effectifs de taille faible. Les résultats favorables (Paydary et al. 2016) (Afshar et al. 2012) n'ont hélas pas été reproduits (Costa et al. 2017) (Sarris et al. 2015).

.3.6.3.5.2. Antagonistes 5HT3 : ondansetrons et granisetrons

Quelques études de faible qualité méthodologique ont pu mettre en évidence une efficacité de la potentialisation d'un ISRS par l'ondansetron ou le granistron (Serata et al. 2015).

.3.6.3.5.3. Médecine alternative et complémentaire

Les données sur ces interventions sont peu nombreuses. Les approches qui semblent montrer des résultats encourageants sont : parmi les nutriments (la glycine, le N-acetyl-cystéine, le myo-inositol) pour les plantes médicinales (la bourrache) (Sarris, Camfield, et Berk 2012). Le

millepertuis, les acides gras omega-3 n'ont pas montré d'efficacité dans les études contrôlées (Sarris, Camfield, et Berk 2012). La pratique du yoga et de la méditation aurait un effet favorable (Sarris, Camfield, et Berk 2012).

.3.7. Techniques de neuromodulations

.3.7.1. Techniques de neuromodulations invasives

.3.7.1.1. Neurochirurgie lésionnelle

Différentes techniques de neurochirurgie lésionnelle ont été pratiquées par le passé dans le traitement des TOC résistants. De nos jours, ces techniques continuent d'être appliquées pour un faible nombre de patients qui sont dans des impasses thérapeutiques importantes dans le respect des règles internationales d'éthique. Les techniques ont évolué avec le recours de la thermo-lésions (électrodes implantées selon une technique stéréotaxique dans la région cible repérée par TDM ou IRM) ou le « gamma knives » (rayons de cobalt).

La capsulotomie antérieure est l'interruption des connexions entre cortex préfrontal et thalamus au niveau du bras antérieur de la capsule interne. La cingulotomie dorsale antérieure est la destruction de fibres émanant du gyrus cingulaire dorsal antérieur (aires 24 et 32 de Broadman) qui se connectent à l'orbito-frontal, au striatum ventral et aux structures limbiques. La tractotomie subcaudée est la destruction des fibres reliant le cortex orbitofrontal à la tête du noyau caudé et le thalamus. Cette procédure, plus guère pratiquée combine la cingulotomie et la tractotomie, le but étant d'interrompre les connexions du cortex orbitofrontal à la région sous-corticale.

Les données récentes dont nous disposons concernent surtout la capsulotomie antérieure et la cingulotomie antérieure. Brown et collaborateurs ont récemment effectué une revue de la littérature sur ces deux techniques (Brown et al. 2015). Ils ont ainsi analysé les données de 2 études sur la cingulotomie (81 patients) et 8 études sur la capsulotomie (111 patients) ; ces études étaient pour la plus part des séries de cas prospectives ou rétrospectives. L'efficacité moyenne à 12 mois est de 37% d'amélioration pour la cingulotomie et de 55% pour la capsulotomie. Les taux de répondeurs complets sont respectivement de 41% et 54% pour la cingulotomie et la capsulotomie avec 25% et 18% de répondeurs partiels. Les effets indésirables transitoires ont une fréquence de l'ordre de 20% tandis que les effets indésirables durables et gênants sont de l'ordre de 5% et sembleraient augmenter avec l'intensité de la lésion (temps de thermolésion ou quantité d'irradiation). Les effets indésirables transitoires (<48h) étaient les céphalées, la fièvre, les nausées, l'incontinence, la confusion. Les effets indésirables cognitifs et les modifications de personnalité seraient rares. Les risques de séquelles (hémiplégie) étaient faibles (<1%).

Lopes et collaborateurs ont publié une des rares études randomisées de neurochirurgie lésionnelle en 2015 qui portait sur 16 patients opérés par capsulotomie placebo ou effective (le groupe placebo bénéficiait après 12 mois de la procédure effective. L'amélioration à 1 an était de 28.6% dans le groupe actif versus 5.8% dans le groupe placebo. A l'issue du suivi, 7 des 12 patients ayant été effectivement opérés étaient répondeurs. Néanmoins, il n'y avait pas de différence de qualité de vie entre les deux groupes à l'issue des 12 mois. L'ensemble de la littérature semble indiquer une stabilité au long cours des améliorations, une efficacité associée sur la dépression.

Récemment, Lopez et collaborateurs ont publié les premiers résultats de réalisation d'une capsulotomie par l'utilisation de la technique magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) qui consiste en la destruction ciblée de fibres sans ouverture du crâne pour l'utilisation d'ultra-sons focalisés (H. H. Jung et al. 2015) avec une amélioration de 33% à 6 mois chez 4 patients et une tolérance apparaissant très bonne. Cette technique apparaît prometteuse et pourrait à terme poser la question de son recours au même titre que la stimulation cérébrale profonde comme alternative moins invasive aux techniques lésionnelles classiques. Néanmoins cette technique reste contrairement à la stimulation cérébrale profonde une procédure lésionnelle irréversible.

La stimulation cérébrale profonde permet en s'appuyant sur les résultats de neurochirurgie lésionnelle de proposer une approche réversible ayant pour but d'établir une lésion fonctionnelle réversible et modifiable (par l'utilisation de plots différents, d'intensités différentes) au sein des connexions des circuits cortico striato thalamo corticaux (CSTC). Pepper et collaborateurs ont comparé la cingulotomie antérieure avec la SCP du striatum ventral/capsule ventrale ou du noyau accumbens (deux cibles dont l'efficacité est probablement médiée par l'atteinte des faisceaux passant près du bras antérieur de la capsule interne) (Pepper, Hariz, et Zrinzo 2015). Ils retrouvent dans l'étude du suivi de 108 patients opérés par capsulotomie et de 62 patients opérés par SCP une réduction de 51% de la sévérité des TOC après capsulotomie versus 40% après SCP ($p = 0.004$) avec des taux de complications similaires. L'équipe Belge du Pr Nuttin rapporte des résultats similaires chez leurs patients opérés par capsulotomie (13 patients) ou par SCP (16 patients) avec des modifications d'activations des réseaux cérébraux similaires (diminution d'activation du cortex orbito-frontal, du cingulaire antérieur) peut être plus importantes après capsulotomie (Suetens et al. 2014) Il faut donc retenir que la capsulotomie antérieure et la cingulotomie antérieure réalisés

avec les techniques modernes sont des techniques semblant montrer une efficacité cliniquement significative dans les TOC réfractaire à tous traitements pharmacologiques ou psychothérapeutiques avec une tolérance apparaissant acceptable. La tolérance est totalement incomparable à la lobotomie préfrontale dont les conséquences collatérales étaient souvent désastreuses, dont la pratique a aujourd'hui fort heureusement quasiment disparue. Cette efficacité doit cependant être considérée avec prudence du fait de la quasi absence d'étude randomisée dans la pratique de la psychochirurgie lésionnelle. La stimulation cérébrale profonde permet une avancée déterminante en proposant en théorie une efficacité similaire par l'atteinte des mêmes régions centrales dans la physiopathologie avec un effet totalement réversible et modulable.

.3.7.1.2. *Stimulation cérébrale profonde*

.3.7.1.2.1. Principe

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique thérapeutique qui a été appliquée chez l'homme dans les années 1980, principalement pour réduire les symptômes parkinsoniens (Benabid et al. 1987) La SCP est utilisée en neurologie dans le traitement du tremblement essentiel, la maladie de Parkinson, la dystonie, l'épilepsie, et plus récemment dans la maladie de Gilles de la Tourette. Le principe de la SCP consiste en l'application d'une stimulation électrique de haute fréquence en utilisant des électrodes implantées dans la région sous corticale cible et connectées à un neurostimulateur placé dans la région pectorale. Le réglage de la stimulation peut se faire selon plusieurs paramètres (polarité et nombre de plots stimulés, fréquence, amplitude et largeur d'impulsion). Les mécanismes de la stimulation cérébrale restent encore mal connus. Il apparaît qu'elle permettrait d'inhiber l'activité neuronale locale par des modifications des canaux sodiques, par une libération de GABA, une déplétion en glutamate et des phénomènes de neuroplasticité (Bourne et al. 2012). Elle permettrait une modulation des boucles CSTC impliquées dans les TOC (McIntyre et Hahn 2010). Les études en neuro imagerie ont montré une diminution de l'activité du COF chez les patients répondeurs a la stimulation cérébrale profonde (Le Jeune et al. 2010).

.3.7.1.2.2. Efficacité

L'analyse complète de la littérature publiée sur le sujet retrouve 27 publications pour un total de 140 patients (Tableau 6). L'efficacité moyenne des deux principales régions (sous thalamique et striatum ventral/capsule ventrale) est tout à fait comparable :

- pour le noyau sous thalamique (21 patients) : 46.5% d'amélioration, 52.3% des patients ont une amélioration >35% et 80,9% sont répondeurs au moins partiellement (>25%). Les données sur cette cible devraient être complétés prochainement par deux études : « STOC UNIBIL » qui compare la stimulation unilatérale à la stimulation bilatérale, et d'ici environ 18 mois la publication de l'étude « STOC2 » qui comparera la cible sous thalamique à une cible du striatum ventral (noyau caudé)
- pour le striatum ventrale et régions adjacentes (108 patients) : 44.8% d'amélioration, 64.6% des patients ont une amélioration >35%, 80,29% sont répondeurs au moins partiellement (>25%)
- Des nouvelles cibles (pédoncule inférieur du thalamus, le faisceau moyen du télencéphale) sont prometteuses mais des études plus importantes seront nécessaires pour confirmer leur intérêt.

On peut retenir que plus de la moitié des patients sont répondeurs à la stimulation cérébrale profonde, et que la réponse moyenne est de l'ordre de 45%. L'amélioration porte également sur la dépression, l'anxiété. Il semble apparaître clairement qu'il existe une amélioration de la qualité de vie qui est supérieure au seul effet mesurable sur les TOC (Graat, Figeo, et Denys 2017) (Pino Alonso et al. 2015). Néanmoins ; l'ensemble des études contrôlées (Mallet et al. 2008) (Huff et al. 2010) (Luyten et al. 2016) (Abelson et al. 2005) (Wayne K. Goodman et al. 2010) (Denys et al. 2010) ont toutes retrouvé un effet significatif de la stimulation par rapport à la période avec stimulation « placebo »

Nous ne disposons hélas pas de prédicteurs de réponse efficaces ; il faut noter que les symptômes d'accumulation répondent probablement peu à cette technique, que les patients débutant leur maladie plus tardivement répondent également mieux. L'efficacité peut varier de façon extrême de 0 à plus de 90% d'amélioration. La cinétique de l'effet n'est pas encore bien connue mais certains patients décrivent des effets immédiats (diminution de l'angoisse) ; les effets maximums sont en

général atteints dans la première année si le paramétrage du stimulateur est ajusté librement par les cliniciens.

Un travail de conférence de consensus a été réalisé en 2014 par la société américaine de neurologie et neurochirurgie qui concluait à l'époque (Hamani et al. 2014) :

à un grade de recommandation de niveau 1 pour l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique basé sur une étude de classe 1

un grade de recommandation de niveau 2 pour utiliser la stimulation cérébrale profonde du noyau accumbens basé sur une étude de classe 2.

Authors	Year	Number of patients	Final observation period (month)	DBS target	Protocol	%BOCS reduction	Responders	Partial to complete responders
Mallet	2008	16	3	STN	crossover ¹²	37,8	43,75	75
Chabardès	2013	2	6	STN	open	56,0	50	100
Mallet	2002	2	6	STN	open	81,7	100	100
Fontaine	2004	1	12	STN	open	96,8	100	100
STN		21				0,0	0	0
Greenberg	2006	10	24	VS/VC	open	35,5	50	70
					staggered onset of stimulation (30 and 60 days)			
Goodman	2010	6	12	VS/VC	open	47,9	67	67
Fayad	2016	idem	73-112	VS/VC	open	56,6	67	83
Abelson	2005	4	4	VS/VC	crossover ¹⁴	30,3	50	50
Tsai	2014	4	15	VS/VC	open	33,0	50	75
Roh	2012	4	24	VS/VC	open	59,7	100	100
Anderson	2003	1	3	VS/VC (ALIC)	open	79,4	100	100
Servello	2009	4	9	VS/VC (ALIC)	open	37,1	50	75
Burdick	2010	1	30	VS/VC	open	0,0	0	0
Chang	2013	3	24	VS/VC (ring)	open	45,2	100	100
Williams	2016	1	9	VS/VC (STN)	open	70,4	100	100
Real	2016	1	12	VS/VC	open	42,0	100	100
					crossover (2*3 months)			
Luyten	2016	24	12	BNST	patients	45,0	67	75,3
Islam	2015	4	6	BNST	open	43,8	100	100
Denys	2010	16	21	NAC	crossover ¹²	46,0	56,25	NA
Huff	2010	10	24	NAC	crossover	21,1	10	50
Sturm	2003	4	24	NAC	open	NA	75	75
Kuhn	2007	1	30	NAC	open	52,0	100	100
Islam	2015	4	60	NAC	open	41,3	50	75
Plewnia	2008	1	12	NAC	open	25,0	0	100
Grant	2012	1	8	NAC	open	68,7	100	100
Guehl	2008	3	12	NAC/NC	open	51,7	100	100
VS/VC		107				0,0	0	0
Coenen	2016	2	12	sIMFB	open	41,5	50	100
Maarouf	2016	4		Thalamus	open		0	25
Jimenez-Pon	2012	6	36	ITP	open	51,0	100	100

Tableau 6. Études sur la stimulation cérébrale profonde dans les TOC réfractaires. ALIC: anterior limb of internal capsule ; BNST: bed nucleus of stria terminalis (noyau du lit de la strie terminale) ; ITP : inferior thalamic peduncle (pédoncule thalamique inférieur) ; NAC : noyau accumbens ; NAC r : noyau accumbens droit ; sIMFB : superolateral branch medial forebrain bundle (branche supéro-latérale du faisceau médian du télencéphale) ; STN : subthalamic nucleus (noyau sous-thalamique) ; VS/VN : ventral capsule/ventral striatum (striatum ventral, capsule ventrale)

.3.7.1.2.3. Effets indésirables

.3.7.1.2.3.1. Liés à la chirurgie

Les risques sont :

- L'hémorragie intra-cérébrale : de l'ordre de 1% qui peuvent dans certains cas entraîner des séquelles neurologiques (hémiparésie) irréversibles
- L'infection du site opératoire (<5%) qui nécessite au minimum une antibiothérapie par voie intra-veineuse voire assez souvent l'ablation complète du matériel
- Les risques liés à l'anesthésie (anaphylaxie...)

.3.7.1.2.3.2. Liés à la stimulation

Ces effets sont bien évidemment dépendants du site de stimulation.

Ils peuvent être liés à l'effet de la stimulation sur la cible mais également l'effet sur une structure adjacente atteinte soit en raison d'une malposition de l'électrode soit par l'utilisation de forte intensité qui vont augmenter le volume affecté par la stimulation.

.3.7.1.2.3.3. Effets moteurs

La stimulation peut entraîner des dyskinésies, tremblements lorsqu'elle atteint des structures motrices adjacentes. Elle peut provoquer une contracture musculaire par atteinte du faisceau pyramidal.

.3.7.1.2.3.4. Effets psychiques

- État d'élévation de l'humeur-désinhibition-irritabilité : de nombreuses modifications de l'humeur ont été observées dans le sens d'une euphorie, jovialité dans la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique ou du striatum ventral/capsule ventral chez les patients avec TOC (Haq et al. 2010). Des états d'allure hypomaniaques ont également été décrits dans les populations de patients implantés pour d'autres indications sur différentes cibles : noyau sous thalamique, globus pallidum interne, substance noire compacte. Ces manifestations sont d'apparition quasi immédiate (quelques heures au maximum), sont en général immédiatement réversibles à l'arrêt de la stimulation et doivent

être pris en charge par une adaptation rapide des paramètres de stimulation : baisse de l'intensité de stimulation, changement de plot (passer à un plot plus dorsal pour la stimulation du striatum ventral). Il n'entraîne pas le plus souvent de conséquence comportementale grave.

- Impulsivité : une majoration de l'impulsivité a été constatée chez certains patients bénéficiant d'une stimulation du noyau accumbens ou du noyau sous thalamique (Luigjes et al. 2011). Pour mémoire, dans la stimulation du noyau sous thalamique chez les patients présentant une maladie de Parkinson, les complications psychiatriques rencontrées sont l'hypomanie (4%), l'apathie (possiblement lié au sevrage des agonistes dopaminergiques), les troubles de l'impulsivité qui peuvent se majorer ou apparaître ; l'effet sur la dépression est variable (Nassery et al. 2016).

Les principaux effets secondaires graves sont liés à la procédure chirurgicale : hémorragies intracérébrales (dans moins de 2 % des cas), infection, confusion périopératoire (Benjamin D. Greenberg et al. 2006; Mallet et al. 2008). Des troubles sensori-moteurs (paresthésies, dysarthrie, diplopie), des troubles de l'humeur (état hypomaniaque) avec idéations suicidaires peuvent également apparaître secondairement (B. Greenberg et al. 2010). De par son caractère réversible la SCP est privilégiée à l'heure actuelle par rapport à la chirurgie lésionnelle, elle reste néanmoins une technique de neuromouldation invasive, lourde à mettre en place et pourvoyeuse d'effets indésirables non négligeables qui la font réserver à des cas de TOC très sévères et réfractaires. Dans ce contexte, les techniques de neuromodulation non invasive comme la rTMS et la tDCS pourraient en théorie présenter un intérêt important dans les stratégies de potentialisation des TOC résistants

.3.7.2. Techniques de neuromodulations non-invasives

.3.7.2.1. *Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)*

.3.7.2.1.1. Principe

La stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation [TMS]) a été utilisée à partir des années 1980 en neurosciences cliniques à des fins diagnostiques (mesure des potentiels

évoqués moteurs) (Barker, Jalinous, et Freeston 1985). Elle consiste à faire circuler un courant intense et bref dans une bobine conductrice placée au-dessus du scalp. Le champ magnétique créé par le courant dans la bobine induit un champ électrique capable de dépolariser les neurones corticaux. La stimulation magnétique transcrânienne répétée permet de maintenir cet effet dans le temps. La modulation neuronale dépend de facteurs extrinsèques comme le seuil moteur, la fréquence et le nombre total de stimuli ainsi que de facteurs intrinsèques comme l'excitabilité corticale au moment de la stimulation. Une stimulation à basse fréquence (inférieure à 1 Hz) entraînerait une diminution de l'excitabilité et l'activité corticale alors qu'une stimulation à haute fréquence (5 à 10Hz) augmenterait l'excitabilité et l'activité corticale de la zone ciblée (Lefaucheur et al. 2014). La rTMS aurait également un effet à distance en modulant les zones cérébrales fonctionnellement connectée à la cible de stimulation (Tik et al. 2017) (Schluter et al. 2018). En se basant sur les études en neuroimagerie les études en rTMS ont principalement ciblé 4 zones : le cortex dorsolatéral préfrontal (CDLPF), le cortex orbito-frontal (COF), l'aire motrice supplémentaire (SMA), le cortex cingulaire antérieur (CCA) (Tableau 7).

.3.7.2.1.2. Efficacité

.3.7.2.1.2.1. CDLPF

Le CDLPF a été la première cible étudiée en rTMS dans les TOC (B. D. Greenberg et al. 1997). Les auteurs ont utilisé une stimulation bilatérale à haute fréquence (X. Zhang et al. 2010) (Cheng, Li, et Shi 2013) (Haghighi et al. 2013). Des auteurs chinois ont obtenu une diminution significative des obsessions en utilisant une stimulation bilatérale où la fréquence de stimulation était basée sur la fréquence du rythme alpha électro-encéphalographique de chaque patient (Ma et al. 2014). Le CDLPF gauche n'a fait l'objet que d'une étude en basse fréquence (Prasko et al. 2006) et une étude en haute fréquence (Sachdev et al. 2007) qui n'ont pas montré d'efficacité significative. Le CDLPF droit a fait l'objet de davantage de travaux avec des protocoles à basse fréquence (P. Alonso et al. 2001) (Han et Jiang 2015) (Elbeh et al. 2016) (Seo et al. 2016) et à haute fréquence (L. Tang et al. 2010) (Mansur et al. 2011) (Luo, Huang, et Ye 2015) (Elbeh et al. 2016) (Zang 2016).

.3.7.2.1.2.2. SMA

Mantovani et collaborateurs en 2006 ont étudié en ouvert l'efficacité de la rTMS basse fréquence appliqué sur la SMA. Après 2 semaines de rTMS une diminution de 28.6% a été mise en évidence sur le score à l'échelle YBOCS qui s'est maintenue à 3 mois (Mantovani et al. 2006). La même équipe en 2010 a mis en évidence après 20 séances de rTMS une diminution significative de la YBOCS de 25.4% et de 12% dans le groupe placebo sans toutefois montrer de différence significative entre les groupes (Mantovani et al. 2010). Kang et Al n'ont pas montré de différence significative entre groupe actif et placebo après une stimulation basse fréquence appliquée de façon séquentielle au niveau du DLPFC Droit puis de la SMA (J. I. Kang et al. 2009). Par la suite, deux études sur des populations faibles (environ 20 patients) ont montré des résultats significatifs (Gomes et al. 2012) (Hawken et al. 2016) tandis que l'étude française conduite par le Pr Pellissolo ne retrouvait pas d'efficacité significative sur une population de 36 patients (Pelissolo et al. 2016)

.3.7.2.1.2.3. COF

Le COF a été peu étudié en rTMS du fait de sa situation en profondeur par rapport au scalp ce qui rend cette région difficile à atteindre avec la rTMS. En 2009 Ruffini et collaborateurs ont étudié l'impact de 15 séances de rTMS basse fréquence à 80% du seuil moteur active ou placebo au niveau du COF Gauche. Ils ont mis en évidence de manière significative une diminution de 19.7 % immédiatement après rTMS et 14.7% à 3 mois contre une diminution de 6.7% et 5.7% pour le bras placebo (Ruffini et al. 2009). Nauczyciel 2014 ont réalisé une étude en double aveugle en crossover en utilisant une bobine « double cône » et n'ont pas montré de différence significative entre le traitement actif et placebo à 1 mois. Les auteurs ont cependant mis en évidence en TEP une diminution de l'activité du COF droit corrélée à l'amélioration clinique ce qui confirme les possibilités de moduler cette structure en rTMS (Nauczyciel et al. 2014)

.3.7.2.1.2.4. CCA

Les bobines dites de « deep » TMS permettent par une configuration particulière des courants magnétiques d'avoir une diffusion plus profonde du courant au niveau du cortex et atteindre des zones situées à plusieurs centimètres sous le scalp (entre 3 et 7 cm environ contre moins de 2cm pour les bobines traditionnelles). C'est principalement la société Brainsway© qui a mené les travaux les plus avancés sur cette approche avec une publication (Carmi et al. 2018) portant sur 38

patients non résistants montrant un effet significatif et des données préliminaires d'une étude plus importante de 94 patients qui confirmerait ces résultats (Zengen et al. en préparation) (FDA 2018).

.3.7.2.1.2.5. Synthèse

Plusieurs méta-analyse ont été réalisées sur l'ensemble des études (une vingtaine d'études et près de 800 patients pour les plus récentes) (Trevizol et al. 2016) (Rehn, Eslick, et Brakoulias 2018). Les résultats sont difficiles à synthétiser du fait de l'importante hétérogénéité des protocoles appliqués (site de stimulation, nombre de stimuli, intensité...) et des populations (comorbidités dépressive, degré de résistance variable...). L'analyse groupée des données semblent montrer une efficacité de la rTMS sauf pour la cible COF. La taille d'effet diminue chez les patients résistants, présentant une comorbidité dépressive. Les études utilisant des techniques de placebo performante (bobine placebo par rapport à inclinaison de la bobine) montrent des tailles d'effets plus faibles. L'effet serait plus important à 12 semaines qu'à 4 semaines (Rehn, Eslick, et Brakoulias 2018). Enfin les données sont seulement disponibles sur du court terme (quelques semaines au mieux).

.3.7.2.1.3. Effets indésirables

La rTMS est en général bien supportée, elle peut néanmoins entraîner des crises d'épilepsie (particulièrement en haute fréquence), des troubles auditifs, des céphalées, des douleurs localisées du cuir chevelu et des troubles psychiatriques (hypomanie) (Lefaucheur et al. 2014). En outre le rTMS nécessite un équipement lourd et coûteux et la réalisation des séances nécessite une équipe hospitalière.

Auteurs	Année	Nombre de patients	Age moyen	sexe (femmes%)	Dépression	Résistance	Fréquence	placebo	SMI(%)	Cible	semaines	nombre de stimuli	neuronavigation	efficacité significative
Cheng	2013	44	26.5	0.48	non	non	HF	inclinée	100	CDLPF-D	8	NA	NA	oui
Haghighi	2015	21	25.8	0.57	non	oui	HF	inclinée	100	CDLPF-D	2	7500	non	oui
Zhang	2016	92	31.3	0.5	non	oui	HF	NA	80	CDLPF-D	8	NA	NA	oui
Xiaoyan	2014	46	28.37	0.35	non	non	ALPHA	unplugged	80	CDLPF-D	2	environ 7500	NA	oui (obsessions)
Alonso	2001	18	35.2	0.67	non	oui	BF	inclinée	110	CDLPF-D	6	21600	oui	non
Tang	2010	53	31.1	0.49	NA	oui	HF	NA	100	CDLPF-D	6	NA	NA	oui
Zhang	2010	65	29.9	0.49	NA	oui	HF	inclinée	100	CDLPF-D	6	NA	non	oui
Mansur	2011	27	40.65	0.52	oui	oui	HF	sham	110	CDLPF-D	6	60000	non	non
Han	2015	95	36.9	0.36	non	non	BF	inclinée	80	CDLPF-D	12	NA	non	oui
Luo	2015	56	31.3	0.5	NA	oui	HF	inclinée	80	CDLPF-D	6	NA	NA	oui
Elbeh	2016a	22	26.15	0.53	non	oui	BF	inclinée	100	CDLPF-D	2	20000	non	oui
Elbeh	2016b	23	27.2	0.37	non	oui	HF	inclinée	100	CDLPF-D	2	20000	non	oui
Seo	2016	27	35.4	0.48	oui	oui	BF	sham	100	CDLPF-D	3	17400	non	oui
Kang	2009	20	27.4	0.15	oui	oui	BF	inclinée	110/100	CDLPF-D/SMA	2	12000	non	non
Sachedev	2007	18	32.3	0.44	non	oui	HF	sham	NA	CDLPF-G	2	15000	non	non
Prasko	2006	33	NA	NA	NA	oui	BF	NA	110	CDLPF-G	2	18000	non	non
Ruffini	2009	23	40.8	0.39	non	oui	BF	inclinée	80	COF-G	3	9000	non	oui
Nauczyciel	2017	19	39.53	0.79	oui	oui	BF	sham	120	COF-D	1	16800	non	non
Mantovani	2010	18	39.5	0.39	oui	oui	BF	sham	100	SMA	4	24000	oui	non
Hawken	2016	22	33.6	0.5	non	résistant	BF	inclinée	110	SMA	6	NA	non	oui
Pelissolo	2016	36	40.5	0.6	oui	oui	BF	sham	100	SMA	4	30000	oui	non
Gomes	2012	22	36.4	0.59	oui	non	BF	sham	100	SMA	2	12000	non	oui
Carmi	2018	38	33.95	0.47	non	non	BF/HF	sham	110/100	CCA(deepTMS)	5	22500/50000	non	oui (HF)
Zengen	2018	94					HF	sham		CCA(deepTMS)	6	29		oui

Tableau 7 Études contrôlées randomisées de rTMS dans les TOC

**.4. La stimulation transcrânienne par
courant électrique continu (tDCS)**

.4.1.Principe :

La tDCS (transcranial Direct Current Stimulation) est une technique de neuromodulation non invasive qui consiste en l'application d'un courant électrique continu de faible intensité entre deux électrodes ; une anode et une cathode ; placées sur le scalp en regard des zones à stimuler. La majorité des protocoles utilise des intensités de courant de 1 à 3 mA et sont appliquées durant cinq à 30 minutes. Une partie de l'influx est perdue au niveau du scalp et du crâne (entre 40 et 60 %), le reste du courant atteint les neurones corticaux (Miranda, Lomarev, et Hallett 2006) .

.4.1.1. Effets lors de la stimulation :

Les études chez l'animal ont montré qu'à court terme la tDCS produit une augmentation de l'excitabilité et de l'activité neuronale spontanée sous l'anode en diminuant le potentiel de repos membranaire et une diminution de l'excitabilité et de l'activité neuronale spontanée sous la cathode en hyperpolarisant le potentiel de repos membranaire. Chez l'homme les mécanismes d'action de la tDCS sont similaires à ceux retrouvés chez l'animal , une stimulation anodique augmente l'excitabilité corticale et une stimulation cathodique la diminue (Stagg, Antal, et Nitsche 2018)

.4.1.2. Effets post stimulation

La tDCS appliquée de façon prolongée (de l'ordre d'une dizaine de minutes) est capable d'induire des modifications de l'excitabilité pendant environ 90min (M. A. Nitsche et Paulus 2000). Les mécanismes impliqués dans ces effets post stimulation sont multiples et probablement complémentaires.

La tDCS entraîne une modification de l'efficacité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui jouent un rôle central dans les phénomènes de potentialisation à long terme (Long Term Potentiation, LTP) et de dépression à long terme (Long Term Depression, LTD). En effet, il a été démontré qu'un blocage des récepteurs NMDA par un antagoniste annulerait les effets à long terme de la tDCS et qu'un agoniste pouvait prolonger ses effets (Michael A. Nitsche, Jaussi, et al. 2004). La modulation de l'activité des récepteurs à NMDA entraîne une augmentation des taux de calcium intra cellulaire après tDCS (Stagg, Antal, et Nitsche 2018) : une augmentation forte du calcium intra-cellulaire post-synaptique entraîne des phénomènes de LTP, un taux faible de calcium une

LTD. Il faut noter sur ce point que l'état du neurone au moment de la stimulation influencera l'effet de la tDCS probablement entre autres par les taux de calcium déjà présents au moment de la stimulation. C'est probablement ces mécanismes de modification du calcium intra-cellulaire qui expliquent que des protocoles plus longs (>25min) ou à plus forte intensité (>2mA) produisent parfois des effets inverses car les effets de taux de calcium sont anormalement élevés (Stagg, Antal, et Nitsche 2018).

Le GABA semble avoir un rôle modulateur des effets de neuroplasticité induits par la tDCS (Michael A. Nitsche, Liebetanz, et al. 2004). Une partie des effets semblent médiée par le BDNF (Brain Derived Growth Factor) puisque le génotype semble influencer la réponse à la tDCS (Fridriksson, Elm, et al. 2018) et que la stimulation anodique entraîne une augmentation de l'expression du gène BDNF (M. S. Kim et al. 2017). La tDCS entraîne des modifications des paramètres d'excitabilité corticale avec au niveau de l'anode : une augmentation de l'intra-cortical facilitation, une majoration de la taille des potentiels évoqués et une diminution de la short interval cortical inhibition et au niveau de la cathode l'effet inverse (Dissanayaka et al. 2017) (Biabani, Aminitehrani, et al. 2018).

Des études en spectroscopie ont également montré que la tDCS permettait de moduler la balance glutamate/GABA via une diminution des concentrations en GABA après stimulation cathodique et une augmentation des concentrations en glutamate après stimulation anodique

Le courant électrique a probablement également des effets non-synaptiques en modifiant la configuration des axones par exemple (Jefferys 1995). Le courant électrique exerce également des effets sur les tissus non-neuronaux (cellules gliales (Monai et al. 2016), endothéliales...) par exemple en modulant les phénomènes inflammatoires (Lefaucheur et al. 2017)

.4.1.3. Effets à distance sur les réseaux neuronaux

La tDCS permet de moduler l'activité locale des zones ciblées mais également de zones cérébrales corticales et sous corticales à distance de la zone de stimulation. Le mécanisme pourrait être la modification des ondes de synchronisation gamma via les modifications des processus inhibiteurs. La stimulation cathodique diminuerait la connectivité à distance tandis que la stimulation anodique l'augmenterait (Polanía, Paulus, et Nitsche 2012)

.4.1.4. Paramètres de stimulation

L'efficacité de la tDCS dépend de plusieurs paramètres dont entre autres la dose de courant délivré (fonction de la densité de courant, la durée et le nombre de séances, le montage des électrodes)

- La densité de courant est définie par le rapport entre l'intensité du courant délivrée exprimée en mA sur la taille des électrodes exprimée en cm². Une augmentation de la densité de courant appliqué augmenterait les effets électrophysiologiques induis par la tDCS mais augmenterait également le risque d'effets indésirables. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus concernant ces paramètres. La majorité des protocoles utilise des intensités de courant de 1 à 2 mA avec des tailles d'électrodes de 25 à 35cm² générant ainsi des densités de courant entre 0.28 et 0.80 A/m².
- La durée de stimulation influence également la quantité de courant reçue par le patient et influencerait les effets post stimulation. La majorité des études utilisent des temps de stimulation de 20 à 40 minutes (Antal et al. 2017)
- Le nombre de séances et l'intervalle inter-stimulation sont également à prendre en compte. Comme nous l'avons vu précédemment une stimulation unique de 10 minutes ou plus induit des effets à long terme d'environ 90 minutes. Une augmentation du nombre de séances et leur répétition permettrait donc de cumuler les effets électrophysiologiques (Monte-Silva et al. 2010). La majorité des études comportent de 10 à 20 séances quotidiennes ou biquotidiennes sans qu'il existe de consensus sur cette fréquence.
- Le type de montage utilisé (taille et position des électrodes) est un paramètre important. La plupart des études utilisent une anode et une cathode placées au niveau des régions cibles. La position des électrodes influence la distribution spatiale en particulier la profondeur de stimulation et le sens du courant circulant. La taille des électrodes influence également la focalisation du courant. Des études computationnelles étudiant l'influence du positionnement et de la taille des électrodes sur la diffusion champ électriques sont actuellement disponibles (Thielscher, Antunes, et Saturnino 2015).

.4.1.5. Facteurs modulant l'effet de la stimulation

Lors d'une stimulation par tDCS une partie de l'influx est perdu au niveau du scalp et du crâne (entre 40 et 60 %), le reste du courant atteint les neurones corticaux. Le courant effectif reçu varie donc en fonction de facteurs individuels tels que la résistance de la peau ou du crâne. De plus certains facteurs comme l'âge, le sexe, le tabac, la prise de traitement sont susceptibles de modifier l'excitabilité corticale des patients et donc d'influencer l'efficacité de la tDCS (Huang et al. 2017). L'orientation du courant est un facteur important : l'orientation du courant par rapport aux axones peut au maximum inverser l'effet, tandis que l'orientation par rapport aux dendrites en module l'intensité (Kabakov et al. 2012).

L'état de l'ensemble neuronale stimulé au moment de la stimulation peut modifier l'effet de la stimulation, c'est le concept de méta-plasticité (régi par la loi de « Bienenstock–Cooper–Munro » qui indique que la dépression synaptique est plus probable lorsque l'activité du neurone post-synaptique est grande et que la potentialisation synaptique est plus probable quand cette activité est faible). Les stratégies dites de « priming » qui consistent à appliquer une stimulation préalable au protocole de tDCS peuvent permettre d'augmenter l'effet de la stimulation en modifiant l'activité du neurone post-synaptique (Hurley et Machado 2017) mais aussi possiblement de l'inverser quand la stimulation de priming est suffisamment importante pour modifier le seuil de repos (Hassanzahraee, Zoghi, et Jaberzadeh 2018). La tDCS semble agir ainsi comme un stimulateur de la plasticité cérébrale (Huang et al. 2017) et l'apprentissage (Simonsmeier et al. 2018). Cette propriété est utilisée avec succès dans les stratégies de réhabilitation neurologique qui montrent un intérêt important en combinant rééducation (kinésithérapie ou orthophonie) avec stimulation simultanée par tDCS (Fridriksson, Rorden, et al. 2018) (O'Brien et al. 2018). Un intérêt similaire a également été montré pour des stratégies combinant remédiation cognitive ou thérapie cognitive et comportementale avec des séances de tDCS dans différentes pathologies psychiatriques (Sathappan, Luber, et Lisanby 2018). Il existerait donc deux stratégies de « priming » possibles : le recours à une neuro-stimulation préalable de la zone ou la mise en place d'une tâche permettant d'activer la zone cérébrale ciblée.

Enfin, au-delà de ces facteurs, l'effet global physiologique à l'échelle des performances peut être variable pour des mêmes protocoles : ainsi si la stimulation anodale augmente les performances motrices ou cognitives sous-tendues par la région stimulée, la stimulation cathodale inhibe les performances motrices mais ce résultat est beaucoup plus inconstant sur les fonctions

cognitives (peut-être parce qu'elles font appel à des réseaux plus attendus qui peuvent compenser l'effet de la stimulation) (Jacobson, Koslowsky, et Lavidor 2012).

.4.1.6. Tolérance (Antal et al. 2017)

Les effets indésirables après tDCS sont rares. Une étude comparant tDCS versus placebo chez 82 sujets sains a mis en évidence une prévalence d'effets indésirables de 0.11% dans le groupe actif contre 0.08% dans le groupe placebo (Tadini et al. 2011). Un des effets indésirables les plus fréquents est une sensation de brûlure dont le risque peut être diminué en utilisant une solution à base de chlorure de sodium (NaCl). Les effets indésirables les plus fréquents sont des picotements et sensation de brûlure au niveau des électrodes, des céphalées, des nausées et des céphalées après le traitement. La tDCS ne semble pas induire de crises d'épilepsie y compris chez les patients souffrant d'épilepsie réfractaire (Regner et al. 2018). De rares cas de manie ou d'hypomanie ont été décrits dans des études évaluant l'efficacité de la tDCS dans l'épisode dépressif caractérisé (Dondé, Neufeld, et Geoffroy 2018). La tDCS pourrait induire un ralentissement de la vitesse de traitement (travaux dans la population de patients souffrant de dépression) (Martin et al. 2018)

.4.1.7. Avantages de la tDCS par rapport aux autres méthodes de neuro-stimulation non-invasive

La tDCS a pour avantage d'être un outil thérapeutique économique, permettant de réaliser des études contrôlées avec un placebo performant. La tDCS permet une modulation multi-focale (sur deux sites différents voire davantage). Enfin, dans une perspective d'avenir, il pourrait être envisageable de réaliser des traitements au domicile des patients (Schwippel et al. 2017).

.4.2.Utilisation de la tDCS dans les TOC

.4.2.1. Préambule

La tDCS a montré une efficacité prometteuse en « *add-on* » dans le traitement de plusieurs pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie et la dépression (Mondino et al. 2014). Devant la fréquence de la résistance dans les TOC, associée à la difficulté de mise en place des thérapeutiques recommandées (difficultés d'accès et d'acceptation pour les TCC, difficultés de tolérance pour les IRS à forte posologie), il a été proposé depuis quelques années de recourir à la tDCS pour proposer une nouvelle approche thérapeutique dans les TOC résistants. Nous avons participé à une revue systématique de la littérature sur le sujet (Brunelin et al. 2018) (publication présentée dans sa globalité dans le chapitre « autres travaux »). Nous reportons ici l'ensemble des montages proposés dans la littérature (Figure 17) et un tableau résumant pour l'ensemble des publications : la description des caractéristiques des patients, des protocoles de tDCS utilisés, de l'évolution clinique constatée (Tableau 8).

.4.2.2. CDLPF

Dans un report de cas Volpato et collaborateurs ont étudié l'impact d'une stimulation cathodique par tDCS appliquée au niveau du DLPFC gauche chez un patient âgé de 35 ans présentant un TOC résistant associé à un trouble anxieux généralisé et à un épisode dépressif majeur comorbide. La cathode était placée sur le DLPFC gauche sur la base d'une IRMf réalisée en pré-thérapeutique retrouvant une hyperactivité du DLPFC gauche et l'anode était placée au niveau de la nuque. Le patient a bénéficié de 10 séances de tDCS à 2mA de 20 min réparties sur 2 semaines comparées à 10 séances de tDCS réalisées en placebo. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative entre le traitement actif et placebo (Volpato et al. 2013)

Heit et collaborateurs ont réalisé une étude en ouvert incluant 12 patients présentant un TOC résistant étudiant l'impact de 20 séances de tDCS à 2mA durant 20min réparties sur 2 semaines (Heit 2013). L'anode était placée en regard de DLPFC droit et la cathode au niveau du COF Gauche. Il n'a pas été retrouvé d'amélioration clinique significative après traitement puis à 1 et 2 mois. Un patient traité par 20 séances de tDCS préfrontal ciblant le CDLPF en ajout d'un traitement par sertraline a également été rapporté avec une amélioration de 22% (Palm et al. 2017). Quatre

patients résistants ont également été traité par 15 séances journalières avec une anode en F3 et une cathode en FP2 avec un bénéfice à court terme seulement avec une disparition du bénéfice à un mois (Dinn et al. 2016)

Klimke et collaborateurs ont utilisé un montage fronto-temporal et l'application de tACS (transcranial alternative current stimulation) à raison de trois séances de 20min par semaine (Klimke et al. 2016).

.4.2.3. SMA

Narayanaswamy et collaborateurs ont étudié l'impact de 20 séances de tDCS de 20min à 2mA réparties sur 10 jours chez 2 patients de 24 et 39 ans présentant un TOC résistant avec une Y BOC initiale de 25 et 30 respectivement. L'anode était placée au niveau de la SMA gauche et la cathode au niveau de l'aire supraorbitale droite. Les 2 patients inclus ont présenté une amélioration clinique de 40 et 46.7% qui s'est maintenue à 1 mois (Narayanaswamy et al. 2015). Le même montage a montré une efficacité de 80% chez un patient avec un TOC épisodique (Hazari et al. 2016). Un autre report de cas a étudié l'impact de 20 séances de 2mA durant 20 min au niveau de la SMA avec l'électrode de référence placée au niveau du deltoïde droit. Les 10 premières séances étaient réalisées avec l'anode au niveau de la SMA et les 10 suivantes avec la cathode au niveau de la SMA. Les auteurs ont mis en évidence qu'une stimulation cathodique permettait une amélioration de 30% à la Y BOC à la fin du traitement (D'Urso et al. 2015). La même équipe a poursuivi leur investigations avec une étude randomisée en crossover partielle (les patients s'aggravant changeaient de bras) sur 12 patients qui semblent montrer une efficacité pour les patients recevant une stimulation cathodique sur la SMA (D'Urso et al. 2016). Deux autres cas ayant reçu un traitement avec une cathode sur la SMA ont été rapportés avec une réduction de la YBOCS de 55% chez l'un d'eux (Silva et al. 2016).

.4.2.4. COF

Mondino et collaborateurs (Mondino et al. 2015) ont évalué l'efficacité de 10 séances de tDCS de 20min à 2 mA au niveau du COF gauche chez une patiente de 52 ans présentant un TOC pharmaco-résistant. La cathode placée au niveau du COF gauche et l'électrode de référence placée au niveau du cortex occipital droit. Les auteurs ont constaté une amélioration clinique de 26% à 1 mois après traitement. L'observation d'une patiente de 23 ans traitée avec succès par 10 séance de 20min de

tDCS avec une cathode appliqué au niveau du COF gauche permettant une réduction de 71% a également été rapportée (Alizadeh Goradel et al. 2016).

.4.2.5. Cortex médial antérieur

Une étude portant sur 12 patients a appliqué une séance de 20min à 2mA avec trois conditions (anode/cathode/placebo) pour évaluer l'effet immédiat sur l'angoisse lors d'une tâche d'exposition (Todder et al. 2017) ; seule la cathode permettait une diminution de l'anxiété liée aux obsessions. Une étude sur 42 patients en ouvert avec un ciblage par 3 paires d'électrode, 15 séances, rapporte des améliorations très importantes (plus de 80%) (Najafi et al. 2017)

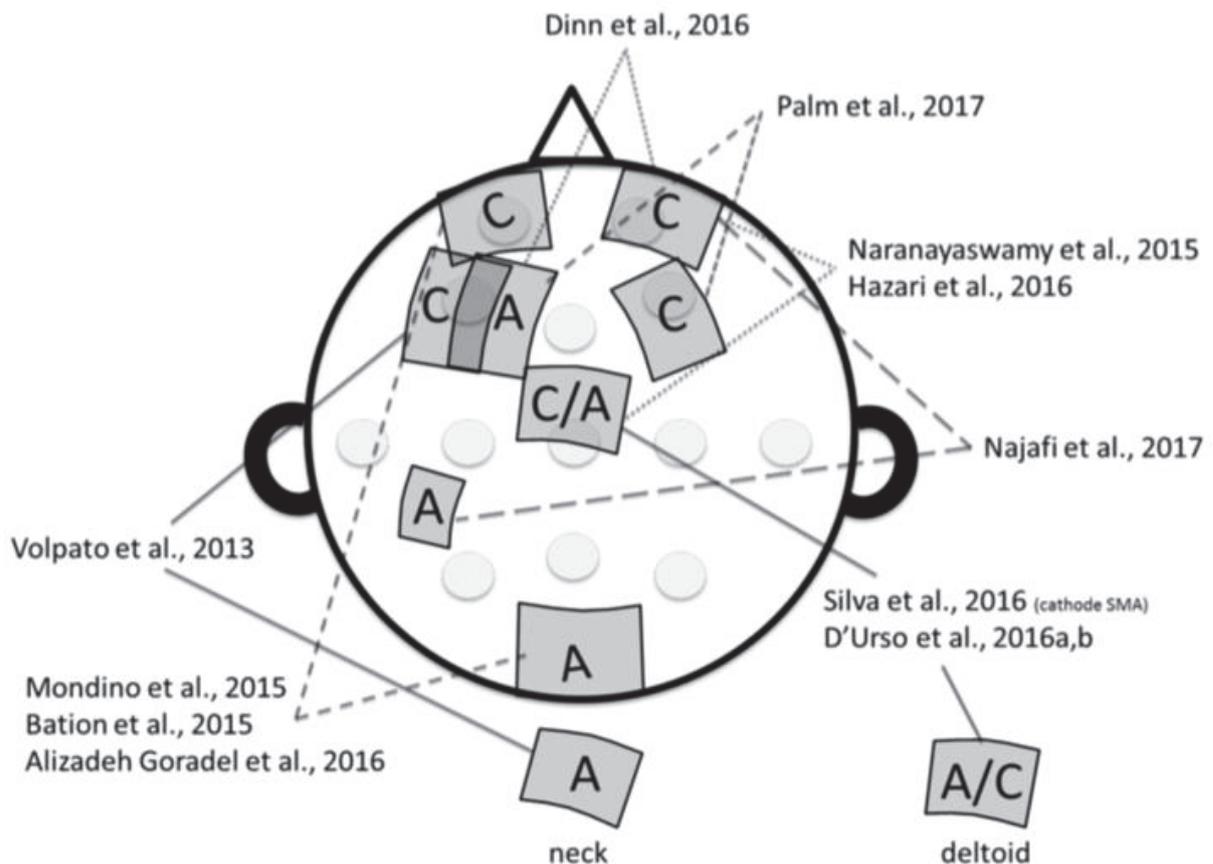


Figure 17 Représentation des différents montages d'électrode proposés dans les TOC (Brunelin et al. 2018)

Articles	N	Patients Characteristics	Target	Intensity Electrode Size	Duration and Number of Sessions	Main Results
Volpato et al., 2013 [20]	1	Age: 35, male Type: 2,3,4 Previous TTT: SSRI, SNRI, CBT	Anode: posterior neck-base Cathode: left DLPFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	No effect on OC; symptoms. Depression score decreased (-34%; HDRS); anxiety score decreased (-17%).
Mondino et al., 2015 [22]	1	Age: 52, female Type: 3,4 Previous TTT: tricyclic, SSRI, SNRI, AP, Lithium, CBT	Anode: right cerebral-occipital (100 cm ²) Cathode: left OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (2/day; 2 h between 2 sessions)	YBOCS score decreased (-26%)
Hazari et al., 2016 [17]	1	Age: 24, male Type: 1,2 Previous TTT: SSRI, ECT	Anode: SMA Cathode: right OFC	2 mA, ND	20 min, 20 sessions (2/day; at least 3 h between 2 sessions)	YBOCS decreased (-80%) during 7 months
D'Urso et al., 2016 [23]	1	Age: 33, female Type: 3 Previous TTT: SSRI, BZD, tricyclic, CBT	Anode: Pre-SMA Cathode: right deltid And then, Reverse montage	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	Worsening of symptoms after anodal tDCS YBOCS score decreased (-30%) after cathodal tDCS.
Alzadeh-Goradel et al., 2016 [19]	1	Age: 23, female Type: 1 Previous TTT: SSRI	Anode: right occipital Cathode: left OFC	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	YBOCS score decreased (-64%); Depression score decreased (-87%); -100% anxiety
Palm et al., 2017 [25]	1	Age: 31, male Type: 1,3 Previous TTT: tricyclic, SSRI, AP, CBT	Anode: left DLPFC Cathode: Right DLPFC	2 mA, 35 cm ²	30 min, 20 sessions (2/day; 3 h between 2 sessions)	Combined with Sertraline, YBOCS score (-22%), depression (-10%) and anxiety (-21%) decreased
Narayanaswamy et al., 2015 [21]	2	Age: 39, female Type: 1 Previous TTT: SSRI, exposure therapy	Anode: left pre-SMA Cathode: right OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 20 sessions (2/day; at least 3 h between 2 sessions)	Patient 1: YBOCS score decreased (-40%), -32% at day 17 Patient 2: YBOCS score decreased (-46.7%)
Silva et al., 2016 [24]	2	Age: 37, male Type: 2 Previous TTT: tricyclic, SSRI, CBT Age: 31, male Type: 1,3 Previous TTT: tricyclic, SSRI	Anode: right deltid Cathode: bilateral SMA	2 mA, 25 cm ²	30 min, 20 sessions (1/day)	Patient 1: no effect at Week 4, YBOCS score decreased at week 12 (-18%); No changes in anxiety nor depression Patient 2: YBOCS score decreased (-17%) at Week 4; -55% at week 12); 90% improvement in anxiety and depression

Tableau 8 Principales caractéristiques et résultats des publications portant sur l'efficacité de la tDCS dans les TOC résistants (Brunelin et al. 2018)

		Age: 40.4 (8.4), 4 females, 1 male	Anode: left DLPFC Cathode: right OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 15 sessions (1/day)	Open Label Study OC symptoms decreased (-23%); depression decreased (-30%)
Dinn et al., 2016 [18]	5	Type ^a : NID Previous TTI: SSRI, SNRI, AP				
		Age: 44.2 (13.9), 6 females, 2 males	Anode: right cerebellum Cathode: left OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (2/day, at least 3 h between 2 sessions)	Open Label Study YBOCS score decreased (-24.6%)
Barton et al., 2015 [26]	8	Type ^a : 1 (n = 5), 3 (n = 3) Previous TTI: rTMS, SSRI, AP, CBT				
		Age: 39.0 (13.1), 7 females, 5 males	Anode midline pre SMA Cathode: right deltoid (n = 6) OR reverse montage	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	RCT—10 patients completed the study Cathodal tDCS was significantly more effective than anodal tDCS. In cathodal arm, YBOCS score decreased (-17.5%) after 10 sessions, -20.1% after 20 sessions.
D'Urso et al., 2016 [28]	12	Type ^a : 1 (n = 4), 2 (n = 2), 3 (n = 6) Previous TTI: at least SSRI, CBT				Open Label Study YBOCS score decreased (-63.4%)
		Age: 29.1 (10.1), 23 females, 19 males	Anode: parieto-temporo-occipital areas Cathode: right OFC	2-3 mA, 5.5 cm ²	30 min, 15 sessions (1/day)	Maintenance of the effect at 3 months follow up (-77.6%)
Najafi et al., 2017 [27]	42	Type ^a : NID Previous TTI: at least 2 SSRI, CBT				

DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; ND: Not Done; OFC: orbitofrontal cortex; (pre) SMA: (pre) supplementary motor area; YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; Age: mean (standard deviation) years; TTI: treatment; AP: antipsychotic; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; CBT: cognitive behavioural therapy; Type^a 1 = obsessions and checking; 2 = symmetry and ordering; 3 = cleanliness and washing; 4 = hoarding according to Leckman et al. 1997 [30].

Tableau 9 (suite) Principales caractéristiques et résultats des publications portant sur l'efficacité de la tDCS dans les TOC résistants (Brunelin et al. 2018)

.5. Excitabilité corticale

.5.1.Introduction

Les paramètres d'excitabilité corticale sont des mesures réalisées avec des stimuli magnétiques délivrés par TMS qui permettent d'évaluer les processus de facilitation et d'inhibition au sein du cortex.

Nous avons utilisé des mesures d'excitabilité corticale pour tenter d'obtenir un marqueur de réponse précoce au traitement par tDCS. Cet outil a été choisi pour les raisons suivantes :

- Les paramètres d'excitabilité corticale sont modifiés dans le TOC avec une diminution des processus d'inhibition intra-corticale.
- Il s'agit d'une mesure non-invasive, d'une durée courte (30-40min), réalisable au sein d'un service hospitalier de psychiatrie équipé d'un appareil de TMS.
- La variabilité intra-sujet est faible, rendant ce paramètre valide pour une mesure répétée dans le temps
- Une étude sur l'efficacité de la rTMS dans les TOC résistants a montré que ce traitement entraînait des modifications de l'excitabilité corticale qui étaient corrélées à l'amélioration clinique.

.5.2.Principe

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) peut être utilisée comme un outil permettant d'évaluer l'excitabilité corticale. Un stimulus est appliqué au niveau du cortex moteur et active indirectement les neurones pyramidaux corticaux par l'intermédiaire des interneurones corticaux activateurs ou inhibiteurs (activation transynaptique, Onde I). A une forte intensité la TMS stimule directement les axones des neurones pyramidaux (onde D). Ce stimulus entraîne une réponse musculaire proportionnelle aux nombres de motoneurones activés. La réponse musculaire est enregistrée par électromyogramme de surface au niveau du muscle cible, c'est le potentiel évoqué moteur (PEM) (Figure 18). Le PEM est caractérisé par son amplitude et sa latence d'apparition dont les variations reflètent les variations d'excitabilité des projections cortico-spinales de ce muscle. Le PEM de l'onde D est plus précoce d'environ 1.5ms. La TMS stimule principalement les axones car le soma du neurone a un seuil de déclenchement de potentiel d'action plus élevé. La TMS ne peut atteindre que le cortex superficiel (<2 cm). L'effet de la stimulation dépend de l'orientation du courant par rapport à l'axone et serait maximum quand le courant serait parallèle à l'axone. Il est possible que les effets de la TMS soient en partie due à la stimulation de la substance blanche et en particulier des fibres cortico-corticales (Rossini et al. 2015).

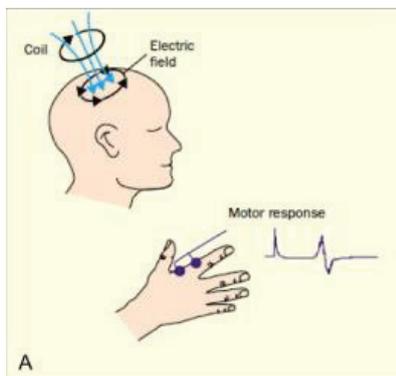


Figure 18 Le potentiel évoqué moteur

Plusieurs indices sont utilisés pour évaluer l'excitabilité corticale :

- La TMS en simple choc permet de mesurer le seuil moteur et la durée de la période de silence corticale

- La TMS en double choc (ou paired pulse) permet de mesurer les phénomènes d'inhibition et de facilitation corticale

Ces paramètres ont montré une bonne fiabilité test/retest (Hermsen et al. 2016) (Du et Hong 2018).

.5.3.TMS simple choc

.5.3.1. Le seuil moteur au repos (resting motor threshold : RMT)

Il s'agit du seuil d'apparition du PEM du muscle après stimulation magnétique du cortex moteur. Il correspond à l'intensité minimale nécessaire pour obtenir un PEM de 50 μ Volt d'amplitude dans 50% des essais (Groppa et al. 2012). Il reflète l'excitabilité membranaire des neurones corticospinaux ainsi que des interneurons corticaux. Il dépend également de l'excitabilité des motoneurons médullaires, de la jonction neuromusculaire et du muscle lui-même. Le RMT est donc un indice global de l'influence des cortico spinaux afférents et efférents. Un seuil moteur abaissé traduit une augmentation de l'excitabilité corticale. Le RMT a une faible variabilité intra-individuel mais une forte variabilité interindividuel (Ter Braack, de Goede, et van Putten 2018)

.5.3.2. La période de silence cortical (Cortical Silence Period : CSP)

La période de silence cortical (cortical silent period : CSP) correspond à la disparition transitoire de l'activité électromyographique en réponse à un stimulus lors d'une contraction musculaire modérée.

L'intensité du stimulus augmente la durée de la CSP tandis que l'intensité de la contraction ne la modifie que légèrement. Il existe une composante précoce (<50ms) probablement principalement d'origine spinale et une composante tardive d'origine corticale (R. Chen, Lozano, et Ashby 1999). A basse intensité (CSP<100ms), le mécanisme de la CSP serait dépendant des récepteurs GABA-A (Werhahn et al. 1999) tandis qu'à haute intensité (CSP > 100ms) les récepteurs GABA-B interviendraient (Stetkarova et Kofler 2013). Une augmentation de la durée de CSP traduit un processus d'inhibition et donc une diminution de l'excitabilité corticale.

.5.4.TMS double choc (Figure 19)

Le paradigme des doubles stimulations en TMS (« paired pulses ») permet d'évaluer les processus de facilitation et d'inhibition intra corticaux dont dépendent l'excitabilité corticale. Cette technique consiste à appliquer un stimulus conditionnant dont l'intensité est inférieure à l'intensité du seuil moteur de repos (infraliminaire) suivi d'un stimulus test dont l'intensité est supérieure au seuil moteur de repos (supraliminaire). L'amplitude des PEM conditionnés obtenus est comparée à l'amplitude des PEM obtenus après un stimulus test unique qui constitue la référence de base.

.5.4.1.1. *Inhibition à interval court (Short Interval Cortical Inhibition: SICI)*

Des intervalles inter-stimulus de 2 à 6 ms entraînent une diminution de l'amplitude des PEM obtenus, on parle de SICI (short interval intracortical inhibition). Cette inhibition est variable car il existe sur des intervalles inter-stimulus similaires un phénomène de facilitation corticale à intervalle court pour des stimulus forte (short interval cortical facilitation : SICF) (Awiszus et al. 1999). La SICI est probablement liée à l'activation de neurone inhibiteur car les études par PET-SCAN montre une augmentation du flux sanguin au moment de la SICI. La SICI aurait deux composantes : une composante précoce (1 à 2.5 ms) liée à la période réfractaire du neurone et à des phénomènes d'inhibition synaptique ; la composante tardive (après 2.5ms) serait entre autre dépendante des récepteurs GABA A puisque les molécules qui augmentent la transmissions au niveau du récepteur GABA-A augmentent la SICI (U. Ziemann et al. 1996). La relation de la SICI à l'intensité du stimulus conditionnant est en forme de U avec une augmentation de la SICI aux intensités faible ou forte. La variabilité inter-sujet est importante, en revanche, la variabilité intra-sujet est beaucoup plus modérée rendant l'utilisation de ses paramètres possible en test/retest pertinente y compris sur des échantillons de taille modeste (Hermsen et al. 2016).

.5.4.1.2. *Facilitation intra-corticale (Intra Cortical Facilitation : ICF)*

Des ISI de 6 à 30 ms entraînent une augmentation de l'amplitude des PEM obtenus, on parle d'ICF (intra cortical facilitation) qui reflète la facilitation corticale dépendant des récepteurs NMDA (U. Ziemann et al. 1998) ;

.5.4.1.3. Inhibition à intervalle long (Long Interval Cortical Inhibition : LICI)

Des intervalles inter-stimulus de 50 à 200ms avec application d'un stimulus conditionnant supraliminaire produisent une inhibition qui serait dépendante des récepteurs GABA-B (Florian et al. 2008)

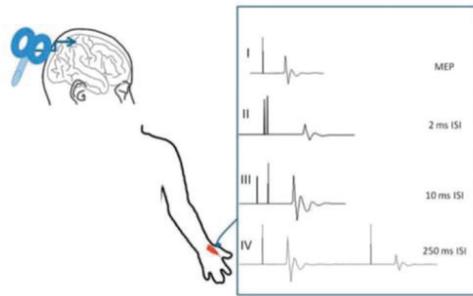


Figure 19 Paradigme de stimulations "paired pulses" (PP) en stimulation magnétique transcrânienne

I : Stimulation unique : potentiel évoqué moteur (PEM)

II : PP avec ISI de 2 à 6ms →SICI (short-interval cortical inhibition): réponse motrice de latence allongée et/ou amplitude diminuée

III : PP avec ISI de 6 à 30ms→ ICF (intra cortical facilitation) : réponse motrice de latence diminuée et/ou amplitude augmentée

.5.5.Excitabilité et TOC

De nombreuses études ont mise en évidence une dysrégulation des processus de facilitation et d'inhibition dans des pathologies psychiatriques comme la dépression (Cantone et al. 2017), la schizophrénie (Bhandari et al. 2016) ou le TDAH (Dutra, Baltar, et Monte-Silva 2016) (Radhu et al. 2013). Greenberg et collaborateurs ont comparé l'excitabilité corticale en TMS chez 12 patients souffrant de TOC (7 sous traitement et 5 sans traitement) à 12 volontaires sains. Ils ont mis en évidence une diminution significative de l'inhibition intra-corticale chez les patients souffrant de TOC (B. D. Greenberg et al. 1998). Par la suite la même équipe a comparé l'excitabilité corticale en TMS chez 16 patients souffrant de TOC (9 sous traitement et 7 sans traitement) à 11 volontaires sains. Ils ont mis en évidence chez les patients souffrant de TOC une augmentation de l'excitabilité corticale avec en particulier une diminution significative de l'inhibition intra-corticale ainsi qu'une diminution du seuil moteur de repos (B. D. Greenberg et al. 2000). Richter et collaborateurs ont comparé 23 patients souffrant de TOC (23 sous traitement et 11 sans traitement) à 34 témoins et ont montré une diminution significative de la durée de la période de silence cortical, une augmentation de la facilitation corticale sans retrouver de modification de la SICI chez les patients souffrant de TOC (Richter et al. 2012). Khedr et collaborateurs ont rapporté chez 45 patients comparés à 15 sujets contrôles une diminution du seuil moteur, de la CSP, de la SICI sans corrélation à la YBCOS (Khedr et al. 2016). Mantovani et collaborateurs ont étudié l'impact d'une cure de 20 séances de rTMS inhibitrice (1hz) active ou placebo appliquée sur la SMA chez 18 patients souffrant de TOC résistants. Ils ont mis en évidence une augmentation de la SICI et du seuil moteur au niveau de l'hémisphère droit corrélée à l'amélioration clinique (Mantovani et al. 2013)

Au total l'ensemble des études réalisé retrouve une dysrégulation des processus d'inhibition et de facilitation dans les TOC. Cette dysrégulation pourrait être en lien avec la dysrégulation des boucles cortico-striato-thalamo-corticales abordée précédemment.

.6. Synthèse

.6.1. Physiopathologie des TOC

Les TOC sont un trouble psychiatrique caractérisé par la survenue compulsive et prolongée de pensées (obsessions) ou/et de comportement (rituels). Ces processus ont un fonctionnement de type habitude avec une difficulté d'extinction à la dévaluation de la récompense associée, un caractère automatique. L'élément central du trouble serait la difficulté à inhiber cette réponse habituelle pour repasser à un mode de contrôle orienté vers le but (« goal directed) sans que l'on sache si cette difficulté vient d'une trop grande prégnance de l'habitude (« model free »), d'un déficit du mode de décision (model based) orienté vers un but ou d'une perturbation du processus de sélection et d'articulation entre les deux. Le substratum anatomique est l'hyperfonctionnement de la boucle CSTC de type motrice principalement de la voie directe comprenant le putamen, le thalamus, l'hyperactivité du COF latérale et de l'aire cingulaire antérieure attestant de la situation de conflit et de la tentative de modifier le comportement sans succès.

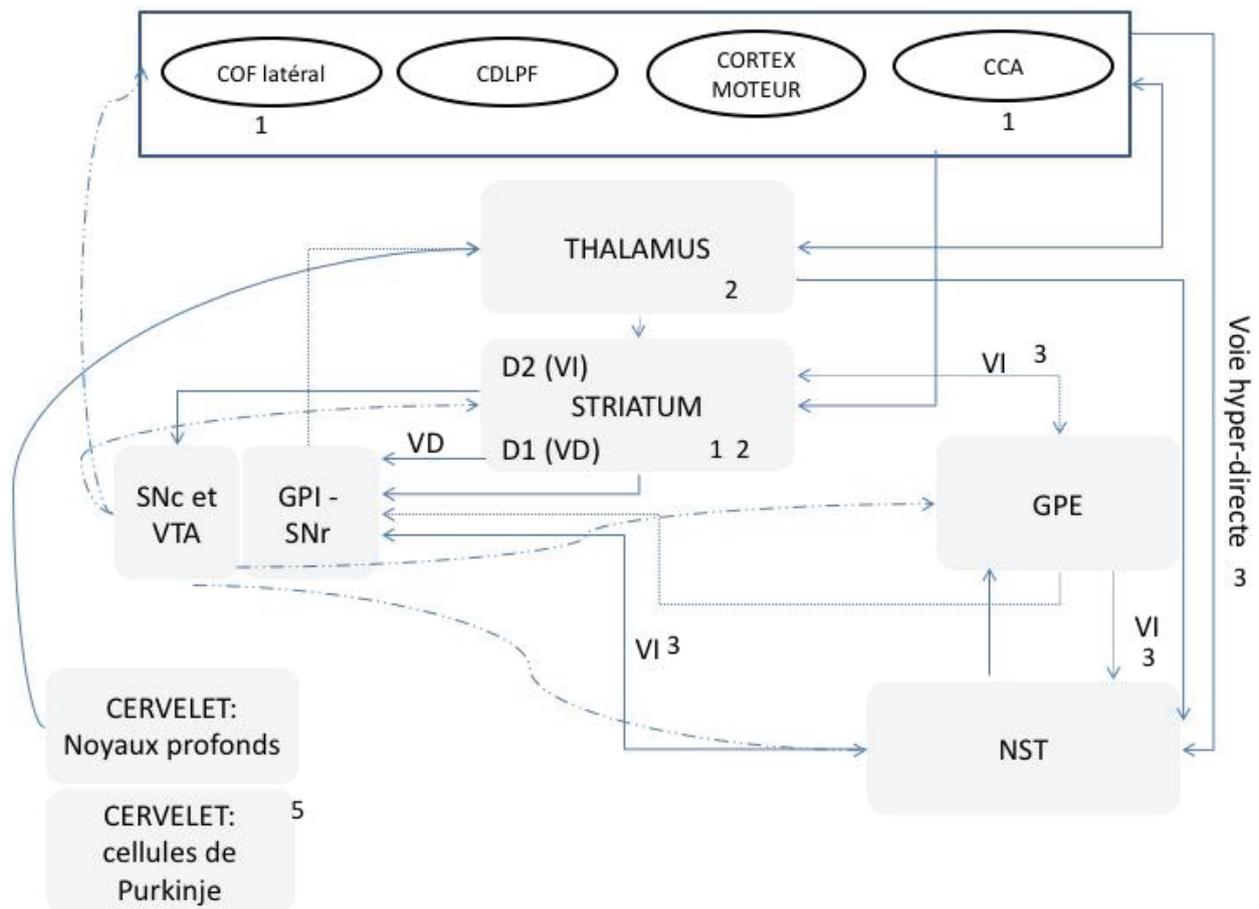


Figure 20 Physiopathologies des TOC

1 : Il existe une hyperactivité au repos et lors des symptômes du COF latéral, du CCA, du putamen. Cette hyper-activité est réversible après traitement. Cette hyper-activité expliquerait un sentiment constant d'erreur (CCA), une difficulté à modifier le comportement en cours (COF latéral) un défaut de filtrage des contenu idéiques et impulsions motrices (noyaux caudés),

2 : Il existe une augmentation de volume du putamen, du thalamus probablement par mécanisme adaptatif aux symptômes (absent en début de maladie)

3 : Il existe une probable hyper-activation de la voie directe et un défaut d'inhibition par les voies indirectes et hyper directe entraînant un défaut d'inhibition de programmes moteur (compulsions)

ou de pensées (obsessions). Il existe également une hyper-activation de la boucle motrice (putamen, SMA...).

4 : le cortex moteur présente une hyperexcitabilité (augmentation de l'ICF, diminution de la SICI, CSP) possiblement en lien avec des perturbations de la transmission glutaminergique (augmentation des taux de glutamate dans liquide céphalo-rachidien, possible rôle favorisant des gènes (SLC1A1, EAAT3, GRIN2B) et l'hyper-activation de la voie directe au niveau des boucles CSTC

5 : Le cervelet présente au cours de la maladie une augmentation de taille, des modifications de sa connectivité, des anomalies dans son activation lors de tâche cognitive ou au repos. Ces dysfonctionnements pourraient être liés au déséquilibre du mode de prise de décision dans les TOC au profit d'un mode de type habitude par rapport à un mode orienté vers un but

6 : il existe des anomalies des fonctions cognitives en particulier exécutives

.6.2.tDCS

L'application répétée de séance de tDCS permet de modifier la plasticité de la zone cérébrale stimulée et également de modifier la connectivité de cette zone. La stimulation cathodique permet une action inhibitrice et la stimulation anodique une action excitatrice. La stimulation anodique du cervelet est réalisable sans danger et permet d'obtenir des effets de neuromodulation sur des zones corticales et d'obtenir des effets cliniques sur des dimensions non motrices.

.6.3.Étude 1 : Hypothèse

L'application de séquence répétée de tDCS ciblant avec la cathode le COF gauche et avec l'anode le cervelet droit chez des patients avec TOC résistant pourrait permettre une normalisation des anomalies neurobiologiques et entraîner une diminution des symptômes obsessionnels et compulsifs de façon durable de façon similaire à l'efficacité observée dans d'autres troubles psychiatriques.

Nous proposons la réalisation d'une étude ouverte pour documenter la possibilité d'un effet clinique d'un montage de tDCS qui ciblerait avec l'anode le cervelet droit et le COF gauche avec la cathode. Ce montage est basé sur les données de neuroanatomie qui en plus de l'implication du COF, du CCA, des ganglions de la base ont montré des anomalies au niveau du cervelet. Le choix de latéralisation est basé sur l'étude de Nabeyama et al. qui montrerait une latéralisation droite des anomalies au niveau du cervelet (Nabeyama et al. 2008).

Critère principal : La réalisation de dix séances de vingt minutes de tDCS à 2mA permet-elle de diminuer significativement et durablement (évaluation à trois mois de la fin des séances) les symptômes obsessionnels et compulsifs chez des patients présentant un TOC résistant sans comorbidité majeure (absence de dépression sévère, psychose).

.6.4.Étude 2 : Hypothèse

Critère principal : L'application du même protocole de traitement par tDCS permet-elle dans un essai clinique contrôlé randomisé contre placebo dans une population de patients ave TOC résistant à au moins un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine d'obtenir une amélioration statistiquement significativement du score YBOCS à un mois dans le groupe actif comparativement au groupe placebo ?

Critère secondaire :

- Le nombre de patients répondeur à un mois est-il plus grand dans le groupe actif comparativement au groupe placebo ?
- L'amélioration à trois mois du score YBOCS est-elle plus importante dans le groupe actif comparativement au groupe placebo
- Le degré de résistance des patients influence ils la réponse à la tDCS ?

.6.5.Étude 3 : Hypothèse

Critère principal : L'application du même protocole de traitement par tDCS permet-elle dans un essai clinique contrôlé randomisé contre placebo dans une population de patients ave TOC résistant à au moins un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine de modifier les paramètres d'excitabilité corticale (SICI, ICF, CSP) mesurées à l'inclusion et à la fin des cinq jours de traitement dans le groupe actif comparativement au groupe placebo ?

Critère secondaire :

- Les modifications des paramètres d'excitabilité corticale (SICI, ICF, CSP) sont-elles prédictives de la réduction du score YBOCS à trois ?

PARTIE B : TRAVAUX EXPERIMENTAUX

ETUDE 1 : Intérêt de la tDCS dans les
TOC résistants : étude ouverte

L'application de séquence répétée de tDCS ciblant avec la cathode le COF gauche et avec l'anode le cervelet droit chez des patients avec TOC résistant pourrait permettre une normalisation des anomalies neurobiologiques et entraîner une diminution des symptômes obsessionnels et compulsifs de façon durable de façon similaire à l'efficacité observée dans d'autres troubles psychiatriques.

Nous proposons la réalisation d'une étude ouverte pour documenter la possibilité d'un effet clinique d'un montage de tDCS qui ciblerait avec l'anode le cervelet droit et le COF gauche avec la cathode. Ce montage est basé sur les données de neuroanatomie qui en plus de l'implication du COF, du CCA, des ganglions de la base ont montré des anomalies au niveau du cervelet. Le choix de latéralisation est basé sur l'étude de Nabeyama et al. qui montrerait une latéralisation droite des anomalies au niveau du cervelet (Nabeyama et al. 2008).

Critère principal : La réalisation de dix séances de vingt minutes de tDCS à 2mA permet-elle de diminuer significativement et durablement (évaluation à trois mois de la fin des séances) les symptômes obsessionnels et compulsifs chez des patients présentant un TOC résistant sans comorbidité majeure (absence de dépression sévère, psychose).



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp

Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder: An open-label pilot study

Remy Bation^{a,*}, Emmanuel Poulet^{a,b}, Frederic Haesebaert^a, Mohamed Saoud^{a,c}, Jerome Brunelin^a^a Université de Lyon, F-69003, Université Claude Bernard Lyon 1, EA 4615, Centre Hospitalier le Vinatier, Bron, France^b CHU de Lyon – Groupement Hospitalier Edouard Herriot – Service de Psychiatrie des Urgences, France^c CHU de Lyon – Groupement Hospitalier Est – Hôpital Pierre Wertheimer – Psychiatrie adultes – Consultations/Liaison, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 August 2015

Received in revised form 17 September 2015

Accepted 2 October 2015

Available online 9 October 2015

Keywords:

Obsessive–compulsive disorder

OCD

tDCS

Transcranial direct current stimulation

Orbitofrontal cortex

OFC

Cerebellum

ABSTRACT

Background: Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a severe mental illness. OCD symptoms are often resistant to available treatments. Abnormalities within the orbitofronto-striato-pallido-thalamic circuitry, especially orbitofrontal cortex (OFC) hyperactivity and cerebellar hypoactivity have been observed in patients. Non-invasive brain stimulation studies have indicated that transcranial direct current stimulation (tDCS) may be a useful alternative to alleviate treatment-resistant symptoms in various neuropsychiatric conditions.

Methods: In an open-label pilot study, 8 patients with treatment-resistant OCD received 10 sessions (twice a day) of 2 mA tDCS applied with the cathode over the left OFC and the anode over the right cerebellum. OCD (Y-BOCS and OCD-VAS) as well as depressive (MADRS) symptoms were measured 4 times: one time before tDCS and 3 times after (immediately after, 1 and 3 months after the 10th tDCS session).

Results: We reported a significant 26.4% (± 15.8) decrease of Y-BOCS score ($p = 0.002$). The beneficial effect lasted during the 3 month follow-up. No effect of tDCS was observed on depressive symptoms. At end point, 5 out of 8 patients had a decrease of $\geq 25\%$; and 3 out of 8 patients had a decrease of $\geq 35\%$ in Y-BOCS score. tDCS was well tolerated.

Conclusion: tDCS with the cathode placed over the left OFC combined with the anode placed over the right cerebellum is a suitable and safe approach to decrease OCD symptoms in patients with treatment-resistant OCD. Large scale randomized controlled studies are needed to confirm this promising result.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a highly prevalent and devastating psychiatric condition. Despite advances in patients management (Pallanti et al., 2004), 30–60% of patients are unable to tolerate medication side effects or respond partially to current medications given in combination, or not, with cognitive and behavioral therapies (CBT). Growing evidence suggests that the neurobiological substrates of OCD involve abnormal activity and connectivity within the orbitofronto-striato-pallido-thalamic network with increased activity in the orbitofrontal cortex (OFC), the supplementary motor area (SMA), the cingulate gyrus and the caudate as well as decrease activity in the right and left cerebellum and the parietal cortex (Hou et al., 2012). Non-invasive brain stimulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) are powerful tools to modulate activity and connectivity within large widespread brain networks. rTMS has been used in several clinical studies in patients with OCD (Jaafari et al., 2012). Targeting the SMA (Mantovani et al., 2010), the OFC (Ruffini et al.,

2009) or the medial prefrontal cortex (Modirrousta et al., 2015) with “inhibitory” low frequency rTMS holds seems promising for alleviating obsessive and compulsive symptoms while targeting the dorsolateral prefrontal cortex can decrease comorbid anxiety and depression in patients with treatment resistant OCD (Jaafari et al., 2012). A recent meta-analysis including 10 randomized and sham-controlled studies (282 patients) supported the clinical interest of low frequency rTMS applied over the OFC and the SMA (Berlim et al., 2013). However, the methodological heterogeneity as well as conflicting results (4 positive studies, 5 negative studies) did not allow any recommendation for this indication in the European evidence-based guidelines on the therapeutic use of rTMS (Lefaucheur et al., 2014).

tDCS is another non-invasive technique in which a weak current is generated between an anode and a cathode placed over the scalp of the subject. Neurophysiological and animal studies described that an increase of cortical excitability and spontaneous neural activity occurred under the anode whereas a decrease in cortical excitability and spontaneous neural activity occurred under the cathode (Nitsche et al., 2003). tDCS enables stimulation of different areas simultaneously and modulation of different brain areas involved in cortico-subcortical loops (Keeser et al., 2011). tDCS showed promising results in the treatment of various psychiatric disorders (Mondino et al., 2014). It has been

* Corresponding author.

E-mail address: remy.bation@ch-le-vinatier.fr (R. Bation).

suggested that tDCS could be useful to decrease symptoms in patients with treatment-resistant OCD patients (Volpato et al., 2013; Narayanaswamy et al., 2015; Mondino et al., 2015) but optimal target locations and stimulation parameters remain under debate.

We hypothesized that targeting the left hyperactive OFC (Hou et al., 2012) with cathodal tDCS (assumed to decrease cortical excitability) coupled with anodal tDCS (assumed to increase cortical excitability) over the right hypoactive cerebellum (Wen et al., 2013) may reduce obsessive and compulsive symptoms by modulating neuronal activity within the orbitofronto-striato-pallido-thalamic loop. Hence, we have developed an open label pilot study to assess the efficacy and the safety of OFC cathodal-tDCS coupled with cerebellum anodal-tDCS in patients with treatment-resistant OCD.

2. Material and methods

2.1. Sample

Eight subjects with OCD according to DSM IV-TR criteria were enrolled in the study. Patients were free for any other axis I diagnosis than OCD (MINI 5.5) and for any somatic or neurological condition. Treatment-resistance was defined as a Yale–Brown Obsessive and Compulsive Scale score (Y-BOCS; Goodman et al., 1989) >16 despite at least two selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) trials of adequate dose and duration and having been offered prior CBT by a trained practitioner (Pallanti and Quercioli, 2006). All the participants were right-handed outpatients. Subjects were required to receive stable doses of psychiatric medications for at least 6 weeks before entering the study. Seven patients received at least SSRI during the tDCS sessions and follow-up period (1 patient received fluoxetine, 1 received paroxetine, 2 received sertraline and 3 received clomipramine). Because the patient was not able to tolerate SSRI, one patient was drug free throughout the study period (patient no. 1, Table 2). Further socio-demographic and clinical details of the sample are given in Tables 1 and 2. All subjects gave their written informed consent after a full description of the study. This open study constitutes a preliminary effort before initiating a randomized controlled trial investigating the clinical effects of tDCS in patients with OCD (clinicaltrials.gov identifier NCT 02407288).

2.2. tDCS

Stimulation sessions were done using a neuroConn DC stimulator (Ilmeneau, GmbH) with two 7×5 cm (35 cm^2) sponge electrodes soaked in a saline solution (0.9% NaCl). Patients received 2 sessions of tDCS per day for 5 consecutive days (from Monday to Friday). One session of tDCS consisted in delivering a direct current of 2 mA during 20 min (Brunelin et al., 2012). Electrodes were placed on the basis of

Table 1
Clinical and socio-demographical characteristics of the sample. Results are given as mean (standard deviation).

	Baseline score (pre-tDCS)	End point score (Month 3)
n	8	
Gender (female/male)	6/2	
Age (years)	44.2 (13.8)	
Level of resistance (resistance stage)	6.6 (1.1)	
Illness duration (years)	23.6 (8.7)	
Principal OCD symptom:		
Contamination and washing compulsions	3	
Doubt and checking compulsions	5	
Y-BOCS score	29.0 (5.8)	21.3 (6.2)
Obsession subscore	13.4 (3.3)	9.7 (3.7)
Compulsion subscore	15.6 (2.8)	11.6 (3.2)
MADRS score	14.6 (6.8)	11.8 (8.1)
OCD-VAS	7.7 (1.4)	4.2 (2.4)

Y-BOCS: Yale–Brown Obsessive and Compulsive Scale, OCD-VAS: self-reporting OCD Visual Analog Scale, MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale.

the international 10–20 electrodes placement system. The cathode was placed over the left OFC on the FP1 point according to the EEG international reference. The anode was placed over the right cerebellum 3 cm below theinion and 1 cm right from the midline.

2.3. Clinical assessments

Patients were assessed 4 times, once before tDCS and 3 times after: immediately after the 10 sessions of tDCS, one month and three months later. The effect of tDCS on the severity of obsessive and compulsive symptoms was assessed using the Y-BOCS and a self-reporting OCD Visual Analog Scale (OCD-VAS) given to the participant. To complete the OCD-VAS, patients were required to rate on a 10-point scale their current obsessive and compulsive symptoms (0 = Feel Worst Ever to 10 = Feel Best Ever). The effect of tDCS on the severity of depressive symptoms was assessed using the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery and Asberg, 1979).

Safety was assessed at each session according to a structural interview (Brunoni et al., 2011) and serious adverse events were systematically recorded by the investigator.

2.4. Data analysis

Our primary outcome was the score obtained at the Y-BOCS at the 4 times of assessment (before tDCS, after the 10 sessions of tDCS, 1 and 3 months later). A Friedman test was performed to detect any changes of Y-BOCS using «R» software (© 1990–2015 R Core Team). Friedman test was also used to compare secondary outcome measures (MADRS score, VAS score). The analyses were performed on a strict intention-to-treat sample of the evaluable patients defined in the protocol as patients with a baseline assessment and at least one post-tDCS score. The analyses were conducted in a last-observation carried forward (LOCF) manner through the endpoint time. Significance level was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Clinical effects of tDCS (Fig. 1)

A significant effect was observed on obsessive and compulsive symptoms as assessed by total Y-BOCS score variation ($p = 0.002$; Fig. 1).

The beneficial effect is observed immediately after the 10 sessions of tDCS and lasted during the 3 months of the follow-up period. The Y-BOCS total score mean reduction was -26.4% (Standard deviation = 15.8). At the end point (3 months after the end of the tDCS sessions), 5 patients out of 8 can be classified as responders (i.e., they showed a Y-BOCS score reduction of more than 25% compared to baseline score). With the response defined as at least a 35% reduction in Y-BOCS score, 3 patients can be qualified as responders at the end point. The beneficial effect was observed on both obsession (-27% , $SD = 3.6$) and compulsion (-26% , $SD = 4.0$) subscores of the Y-BOCS (see Table 1). Individual data are given in Table 2.

The Friedman analysis revealed a significant effect on obsessive and compulsive symptoms as assessed by the OCD-VAS ($p = 0.002$) with a mean reduction of 45.6% (24.8). The beneficial effect is observed immediately after the 10 sessions of tDCS and lasted during the 3 months of the follow-up period.

No significant effect of tDCS on depressive symptom intensity measured by MADRS scores was observed (at end point -19.7% (8.0); Friedman test, $p = 0.2$).

3.2. Safety and tolerability

tDCS was well tolerated by the patients, no serious adverse event was observed. One patient reported a skin lesion over the placement

Table 2

Individual characteristics and drug treatment of patients with obsessive–compulsive disorder who received 10 sessions of tDCS. Age and illness duration are given in years.

No.	Patient characteristics					Y-BOCS score			
	Age	Gender	Illness duration	R-stage	Treatment (mg/day)	Pre-tDCS	Post-tDCS	M1	M3
1	59	F	30	4	None	30	30	30	29
2	26	F	14	7	Fluoxetine 60, Buspirone 40, Alprazolam 1	34	31	29	26
3	37	F	28	7	Sertraline 100, Prazepam 40	28	21	16	13
4	53	F	27	7	Clomipramine 225, Risperidone 1000, Prazepam 50,	39	28	28	28
5	31	M	13	7	Sertraline 50	22	16	16	15
6	58	F	30	7	Paroxetine 50	26	12	23	24
7	33	M	13	7	Clomipramine 125	22	22	21	16
8	57	F	34	7	Clomipramine 225, Sertraline 300, Aripiprazole 20, Valproate 2000, Oxazepam 70	31	21	20	20

Abbreviations: M: male, F: female, R-stage: resistance stage according to Pallanti and Quercioli, 2006, Y-BOCS: Yale–Brown Obsessive and Compulsive Scale.

of the cathode (over the cerebellar region). The lesion consisted in a slightly painful erythema spontaneously resolved in less than one week.

4. Discussion

Our pilot study shows the clinical efficacy and the safety of 10 sessions (twice daily, 2 mA, 20 min) of orbitofrontal and cerebellar tDCS in patients with OCD. Despite a very high level of resistance (i.e., a mean of 6.6 level of resistance stage defined as a failure of three SSRI, two augmentations with antipsychotics, augmentation of clomipramine, CBT; Pallanti and Quercioli, 2006), 5 patients out of 8 can be qualified as responders at endpoint (with the response defined as at least a 25% reduction of Y-BOCS score compared to baseline score). At end point, 3 patients can be qualified as responders according to Tolin et al. (2005)'s definition (i.e., at least a 35% reduction in Y-BOCS score).

For the past two decades, a prominent model of OCD pathophysiology suggests abnormalities within the orbitofronto-striato-pallido-thalamic loop where hyperactivity in the OFC plays a key role. The intensity of the overactivity in the OFC was predictive of treatment outcome in patients with OCD and a decrease in OFC activity was correlated with symptoms improvement after medical or surgical treatment (Maia et al., 2008).

The orbitofronto-striato-pallido-thalamic loop has also several interconnections with other brain regions such as the cerebellum (Bostan et al., 2013) that have been implicated in OCD (Nakao et al., 2014). Neuroimaging studies in patients with OCD reported dysconnectivities

between the cerebellum and the striatum (Anticevic et al., 2014), the cerebellum and the OFC (Hou et al., 2012) as well as between right and left cerebellar areas (Zhang et al., 2011). Recent meta-analysis supported that structural (De Wit et al., 2014) and functional (Eng et al., 2015) cerebellar abnormalities were involved in the pathophysiology of OCD and several studies reported that the cerebellum is hypoactive in patients with OCD (Hou et al., 2012). The intensity of the cerebellar hypoactivity was predictive of treatment outcome in patients with OCD (Wen et al., 2013; Sanematsu et al., 2010) and the hypoactivity in the cerebellum was corrected when OCD symptoms improved after a treatment with SSRI (Nakao et al., 2005; Sanematsu et al., 2010), CBT (Nabeyama et al., 2008) and neurosurgery (Zuo et al., 2013). The functional significance of cerebellar abnormalities in OCD is still under debate and its importance is probably underestimated since many imaging studies have not included full coverage of cerebellar regions during scan acquisitions. The cerebellar functions have been extended in the last decade to include cognitive and affective regulation and not only motor control (De Smet et al., 2013; Koziol et al., 2014). Studies in healthy volunteers have shown the feasibility of cerebellar neuromodulation and highlighted the interest of cerebellar stimulation to modify complex non-motor functions (Grimaldi et al., 2014). For instance, a single session of cathodal tDCS applied over the right cerebellum modulated verbal working memory performance in healthy volunteers (Boehringer et al., 2013), suggesting that stimulating the cerebellum may modulate prefrontal region activities (Pope and Miall, 2012). Targeting the cerebellum using noninvasive brain stimulation such as rTMS has also hold promise in alleviating symptoms in patients with neuropsychiatric disorder such as schizophrenia (Demirtas-Tatlidede et al., 2010). Interestingly, the cerebellum was also involved in habit formation and habit performance (Callu et al., 2007; Liljeholm et al., 2015). We suggest that cerebellar tDCS may be beneficial for OCD by restoring the balance between habit behaviors and goal directed behaviors (Gillan and Robbins, 2014).

Targeting the left OFC and the right cerebellum using bipolar tDCS seems to be a safe and suitable approach to alleviate symptoms in patients with OCD. A computational modeling suggested that this kind of montage resulted in a greater electric field in the left anterior cingulate cortex and the cerebellum as opposed to other electrode montages (Ho et al., 2014). One can hypothesize that the clinical effect that we observed is due to a modulation of a large interconnected cortico-subcortical network involved in the pathophysiology of OCD. Recent studies have reported that tDCS with the cathode applied over the pre-SMA coupled with an extra-cephalic anode should also be a suitable montage in patients with OCD (Narayanawamy et al., 2015; Senço et al., 2015; D'Urso et al., 2015). We reported here that targeting the right cerebellum and the left OFC is efficient to alleviate OCD symptoms. Other electrode montages should be explored in future studies in order to determine the optimal parameters to apply to patients with OCD (D'Urso et al., 2015). It is important to note that the drug free patient included in the current study was a non-responder to tDCS (patient

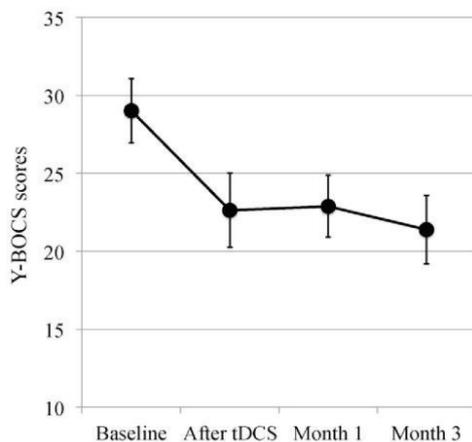


Fig. 1. Evolution of Y-BOCS scores in 8 patients with treatment-resistant OCD receiving tDCS. tDCS consisted in delivering 10 sessions of 20-min 2 mA tDCS with the cathode placed over the left OFC coupled with the anode placed over the right cerebellum. Results are given as mean \pm SEM.

no. 1, Table 2). A 3% reduction in Y-BOCS score between baseline and end point was observed. One can hypothesize that the combination between SSRI and tDCS is superior to SSRI or tDCS alone. This is in line with results observed in patients with major depressive disorder in which the combination between tDCS and sertraline was superior to each of the treatment given alone (Brunoni et al., 2013). Further studies are needed to investigate the complex interactions between pharmacology and tDCS in patients with psychiatric disorders.

Several limitations should be acknowledged. First, the relatively small sample size and the lack of sham condition limited the interpretation of the study. Second, the Y-BOCS total score mean reduction of 26.4% observed three months after tDCS could be considered as relatively modest. However, in a context of highly resistant symptoms in patients with OCD, spontaneous remission is unlikely and placebo response is known to be minimal (Pallanti and Quercioli, 2006). For instance, in a randomized placebo-controlled trial, including 122 patients with OCD, Foa et al. (2005) reported an 11% decrease of Y-BOCS scores in patients receiving placebo at week 12 of the follow-up. Similarly, in a sham-controlled study investigating the effect of 15 sessions of low frequency rTMS applied over the left OFC in patients with treatment-resistant OCD, Ruffini et al. (2009) reported a 6% decrease of Y-BOCS scores in the sham group 12 weeks after the end of rTMS.

5. Conclusion

The current open-label pilot study demonstrates for the first time the clinical interest of orbitofrontal and cerebellar tDCS in combination with SSRI in patients with treatment-resistant OCD. These promising results should be confirmed in large placebo-controlled trials.

Acknowledgments

The authors thank study nurse Caroline Damasceno for her help with the project. The authors thank Carla Fonteneau for improving the use of English in the manuscript. J. Brunelin is supported by the 2013 NARSAD Young Investigator from the Brain and Behavior Research Foundation (grant number 20988). The study was supported by the "Conseil Scientifique de la Recherche" from CH le Vinatier (grant number CSR01).

References

- Anticevic, A., Hu, S., Zhang, S., Savic, A., Billingslea, E., Wasylyuk, S., Repovs, G., Cole, M.W., Bednarski, S., Krystal, J.H., Bloch, M.H., Li, C.S., Pittenger, C., 2014. Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 75 (8), 595–605.
- Berlim, M.T., Neufel, N.H., Van den Eynde, F., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* 47, 999–1006.
- Boehringer, A., Macher, K., Dukart, J., Villringer, A., Pleger, B., 2013. Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates verbal working memory. *Brain Stimul.* 6 (4), 649–653.
- Bostan, A.C., Dum, R.P., Strick, P.L., 2013. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends Cogn. Sci.* 17 (5), 241–254 (May).
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Saoud-Chagny, M.F., Saoud, M., Mechri, A., Poulet, E., 2012. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 169 (7), 719–724.
- Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M.S., Rizzerio, B.G., Fregni, F., 2011. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 1133–1145.
- Brunoni, A.R., Valengo, L., Baccaro, A., Zanão, T.A., de Oliveira, J.F., Goulart, A., Boggio, P.S., Lotufo, P.A., Benseñor, I.M., Fregni, F., 2013. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 70 (4), 383–391.
- Callu, D., Puget, S., Faure, A., Guegan, M., El Massioui, N., 2007. Habit learning dissociation in rats with lesions to the vermis and the interpositus of the cerebellum. *Neurobiol. Dis.* 27 (2), 228–237 (Aug).
- De Smet, H.J., Paquier, P., Verhoeven, J., Mariën, P., 2013. The cerebellum: its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain Lang.* 127 (3), 334–342 (Dec).
- De Wit, S.J., Alonso, P., Schwenen, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J.M., et al., 2014. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 171 (3), 340–349.
- Demirtas-Tatlidede, A., Freitas, C., Cromer, J.R., Safar, L., Ongur, D., Stone, W.S., Seidman, L.J., Schmahmann, J.D., Pascual-Leone, A., 2010. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr. Res.* 124 (1–3), 91–100.
- D'Urso, G., Brunoni, A.R., Anastasia, A., Micillo, M., de Bartolomeis, A., Mantovani, A., 2015. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 14, 1–5 (May, Epub ahead of print).
- Eng, G.K., Sim, K., Chen, S.H., 2015. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 52, 233–257.
- Foa, E.B., Liebowitz, M.R., Kozak, M.J., Davies, S., Campeas, R., Franklin, M.E., Huppert, J.D., Kjernisted, K., Rowan, V., Schmidt, A.B., Simpson, H.B., Tu, X., 2005. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 162, 151–161.
- Gillan, C.M., Robbins, T.W., 2014. Goal-directed learning and obsessive-compulsive disorder. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 369 (1655) (Nov 5).
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., et al., 1989. The Yale-Brown obsessive compulsive scale, II: validity. *Arch. Gen. Psychiatry* 46 (11), 1012–1016.
- Grimaldi, G., Argyropoulos, G.P., Bastian, A., Cortes, M., Davis, N.J., Edwards, D.J., Ferrucci, R., Fregni, F., Galea, J.M., Hamada, M., Manto, M., Miall, R.C., Morales-Quezada, L., Pope, P.A., Priori, A., Rothwell, J., Tomlinson, S.P., Celnik, P., 2014. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): a novel approach to understanding cerebellar function in health and disease. *Neuroscientist* (Nov 18. pii: 1073858414559409).
- Ho, K.A., Bai, S., Martin, D., Alonzo, A., Dokos, S., Puras, P., Loo, C.K., 2014. A pilot study of alternative transcranial direct current stimulation electrode montages for the treatment of major depression. *J. Affect. Disord.* 167, 251–258.
- Hou, J., Wu, W., Lin, Y., Wang, J., Zhou, D., Guo, J., Gu, S., He, M., Ahmed, S., Hu, J., Qu, W., Li, H., 2012. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study. *J. Affect. Disord.* 138 (3), 313–321.
- Jaafari, N., Rachid, F., Rotge, J.Y., Polosan, M., El-Hage, W., Belin, D., Vibert, N., Pelissolo, A., 2012. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *World World J. Biol. Psychiatry* 13 (3), 164–177.
- Keiser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Muler, C., Brunelin, J., Möller, H.J., Reiser, M., Padberg, F., 2011. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J. Neurosci.* 31 (43), 15284–15293.
- Kozioł, L.F., Budding, D., Andreassen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., et al., 2014. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 13 (1), 151–177 (Feb).
- Lefaucheur, J.P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H., Cantello, R.M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanue, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S.R., Hummel, F.C., Jääskeläinen, S.K., Kimiskidis, V.K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P.M., Rothwell, J.C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H.R., Slotema, C.W., Stagg, C.J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 125 (11), 2150–2206.
- Liljeholm, M., Dunne, S., O'Doherty, J.P., 2015. Differentiating neural systems mediating the acquisition vs. expression of goal-directed and habitual behavioral control. *Eur. J. Neurosci.* 41 (10), 1358–1371 (May).
- Maia, T.V., Cooney, R.E., Peterson, B.S., 2008. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Dev. Psychopathol.* 20 (4), 1251–1283.
- Mantovani, A., Simpson, H.B., Fallon, B.A., Rossi, S., Lisabny, S.H., 2010. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 217–227.
- Modirrousta, M., Shams, E., Katz, C., Mansouri, B., Moussavi, Z., Sareen, J., Enns, M., 2015. The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study. *Depress. Anxiety* 32 (6), 445–450.
- Mondino, M., Bennabi, D., Poulet, E., Galvão, F., Brunelin, J., Haffen, E., 2014. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *World J. Biol. Psychiatry* 15 (4), 261–275.
- Mondino, M., Haesebaert, F., Poulet, E., Saoud, M., Brunelin, J., 2015. Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation over the left orbitofrontal cortex in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J. ECT* 3 (Feb).
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 383e9.
- Nabeyama, M., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakao, T., Nakatani, E., Togao, O., Yoshizato, C., Yoshioka, K., Tomita, M., Kanba, S., 2008. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res.* 163 (3), 236–247.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., et al., 2005. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 57 (8), 901–910 (Apr 15).
- Nakao, T., Okada, K., Kanba, S., 2014. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 68 (8), 587–605 (Aug).

- Narayanaswamy, J.C., Jose, D., Chhabra, H., Agarwal, S.M., Shrinivasa, B., Hegde, A., Bose, A., Kalmady, S.V., Venkatasubramanian, G., Reddy, Y.C., 2015. Successful application of add-on transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of SSRI resistant OCD. *Brain Stimul.* 8 (3), 655–657.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W., 2003. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 56, 255–276.
- Pallanti, S., Quercioli, L., 2006. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30 (3), 400–412.
- Pallanti, S., Hollander, E., Goodman, W.K., 2004. A qualitative analysis of non response: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 65 (14), 6–10.
- Pope, P.A., Miall, R.C., 2012. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain Stimul.* 5 (2), 84–94.
- Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., Smeraldi, E., 2009. 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* 11, 226–230.
- Sanematsu, H., Nakao, T., Yoshiura, T., Nabeyama, M., Togao, O., Tomita, M., Masuda, Y., Nakatani, E., Nakagawa, A., Kanba, S., 2010. Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J. Psychiatr. Res.* 44 (4), 193–200.
- Senço, N.M., Huang, Y., D'Urso, G., Parra, L.C., Bikson, M., Mantovani, A., Shavitt, R.G., Hoexter, M.Q., Miguel, E.C., Brunoni, A.R., 2015. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev. Med. Devices* 12 (4), 381–391.
- Tolin, D.F., Abramowitz, J.S., Diefenbach, G.J., 2005. Defining response in clinical trials for obsessive-compulsive disorder: a signal detection analysis of the Yale-Brown obsessive compulsive scale. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1549–1557.
- Volpato, C., Piccione, F., Cavinato, M., Duzzi, D., Schiff, S., Foscolo, L., Venneri, A., 2013. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 19 (4), 360–370.
- Wen, S.-L., Cheng, M.-H., Cheng, M.-F., Yue, J.-H., Wang, H., 2013. Pharmacotherapy response and regional cerebral blood flow characteristics in patients with obsessive-compulsive disorder. *Behav. Brain Funct.* 9, 31.
- Zhang, T., Wang, J., Yang, Y., Wu, Q., Li, B., Chen, L., et al., 2011. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 36 (1), 23–31 (Jan).
- Zuo, C., Ma, Y., Sun, B., Peng, S., Zhang, H., Eidelberg, D., Guan, Y., 2013. Metabolic imaging of bilateral anterior capsulotomy in refractory obsessive compulsive disorder: an FDG PET study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33 (6), 880–887.

ETUDE 2 : Intérêt de la tDCS dans les
TOC résistants : étude contrôlée
randomisée versus placebo. Etude
clinique

.1.1.Objectifs de l'étude

.1.1.1. Objectif principal

L'objectif principal est de mettre en évidence l'efficacité du traitement tDCS en potentialisation d'un traitement antidépresseur dans la réduction des symptômes du TOC par rapport à un traitement tDCS placebo un mois après la fin des stimulations.

.1.1.2. Objectifs secondaires

- Comparaison du pourcentage de patients répondeurs à un mois (défini par une réduction du score YBOCS >35% ou une CGI-I <3) dans les deux groupes
- Maintien de l'effet à trois mois sur l'échelle YBOCS
- Comparaison du fonctionnement global à l'issue des trois mois entre les deux prises en charge

.1.2.Description de l'étude

.1.2.1. Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

L'efficacité du traitement tDCS en potentialisation de la médication par rapport au traitement placebo sera évalué à 1 mois par la comparaison entre les deux groupes, du pourcentage moyen de réduction du score à l'échelle YBOCS par rapport au score initial.

Critères d'évaluation secondaires

Les évaluations psychométriques ci-dessous seront répétées à 4 reprises : à l'inclusion, à la fin de la période de traitement, après un mois et trois mois. Les critères secondaires sont évalués à un mois. En cas de résultat significatif, le maintien de l'effet à trois mois sera évalué.

L'impression clinique globale de sévérité sera évaluée avec l'échelle CGI-S.

L'impression clinique globale d'amélioration sera évaluée avec l'échelle CGI-I.

Le fonctionnement global complet sera évalué avec l'échelle GAF (Global Assessment of Functioning).

La sévérité de la dépression sera évaluée avec l'échelle MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale).

Les obsessions et les compulsions seront évaluées par une échelle visuelle analogique.

La perception des patients de leur condition (insight ou intensité de la croyance) sera mesurée avec l'échelle BABS (Brown Assessment of Beliefs Scale).

L'anxiété sera évaluée avec l'échelle STAI (State-Trait Anxiety Inventory Y-form).

L'échelle STAI est un auto-questionnaire. Les échelles YBOCS, CGI-S, CGI-I, MADRS, GAF et BABS sont des hétéro-évaluations.

L'excitabilité cérébrale du cortex moteur sera évaluée par rTMS : seuil moteur, cortical silent period (CSP), short intracortical inhibition (SICI), et intracortical facilitation (ICF) (procédure décrite dans (Richter et al. 2012)) avec localisation du seuil moteur par méthode manuelle.

.1.2.2. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Il s'agit d'un essai randomisé prospectif contrôlé en triple aveugle : la personne délivrant le traitement, le patient et la personne évaluant le critère de jugement étant en aveugle de l'intervention.

.1.2.3. Population étudiée

.1.2.3.1. Critères d'inclusion

- patients de 18 à 70 ans
- patients diagnostiqués avec un trouble obsessionnel compulsif selon les critères DSM-5
- patients avec un score à l'échelle Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) de 16 et plus
- patients ayant reçu un traitement médicamenteux d'au moins 12 semaines incluant au moins 6 semaines de traitement soit à la dose maximum tolérée, soit à la dose maximum recommandé par le laboratoire.
- consentement éclairé signé

.1.2.3.2. Critères de non inclusion

- patients avec des troubles dépressifs majeurs selon les critères DSM-5 d'intensité modérée à sévère (MADRS supérieure ou égale à 30)
- patients présentant un trouble psychotique chronique
- patients présentant une dépendance aux drogues ou à l'alcool
- tendances suicidaires graves
- blessure crâniennes significatives ou antécédents de neurochirurgie avec matériel implanté
- femmes enceintes
- patient avec des pathologies cutanées du cuir chevelu

.1.2.4. Description du traitement

.1.2.4.1. Modalités d'administration :

Le traitement par tDCS était réalisé à l'aide d'un appareil NeuroConn DC stimulator PLUS.

Nous avons utilisé des électrodes de 35 cm² (5*7cm) en silicone afin de limiter les réactions électrochimiques de type électrolyse entourées d'éponges en cellulose imbibées dans une solution isotonique (NaCl 0,9%) afin de diminuer le risque d'effet indésirable cutané, et améliorer la conductivité (diminution de l'impédance entre l'électrode et la peau) (Dundas, Thickbroom, et Mastaglia 2007)

Les 2 électrodes de stimulation étaient placées au contact du scalp en se référant au système international EEG 10-20. La cathode était placée au niveau du cortex orbitofrontal gauche en regard du repère Fp1 et l'anode était placée au niveau du lobe cérébelleux droit en regard de Cb2 . Une étude de modélisation de la diffusion du courant montre qu'un montage fronto-cérébelleux permet une diffusion importante du courant sur le COF gauche, du cervelet, du cortex cingulaire antérieur gauche (Ho et al. 2014). Les électrodes étaient fixées au moyen d'un bandeau afin d'éviter une modification de leur positionnement durant le soin.

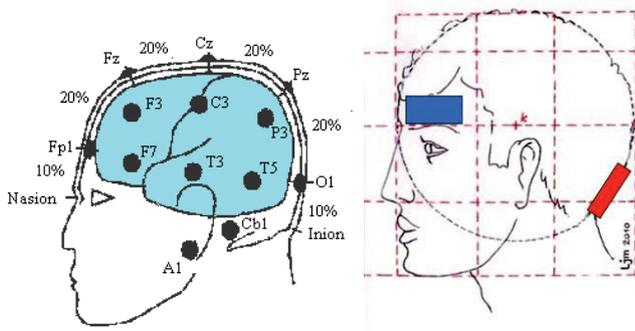


Figure 21 Localisation des électrodes de stimulation (anode en rouge, cathode en bleu)

Les patients randomisés dans le groupe tDCS actif ont bénéficié de 2 séances de tDCS par jour pendant 5 jours consécutifs, avec 2 mA de courant continu pendant 20 minutes, et 2 heures entre les deux séances. Le durée et le nombre de séances était basée sur les préconisations actuelles en tDCS) (Andre Russowsky Brunoni et al. 2011). Le courant était augmenté progressivement durant les 30 premières secondes jusqu'à une intensité plateau de 2mA (« ramp up ») (Figure 22) puis était diminué de façon progressive en fin de traitement pendant 30s afin de limiter les effets indésirables de type phosphènes et picotements. L'impédance du système (entre l'anode et la

cathode) était réévaluée automatiquement toutes les 5 secondes afin de maintenir un courant constant tout au cours de la séance. Si l'appareil détecte des variations d'impédance trop fortes en cours de séance (impliquant des variations de voltage trop importantes pour maintenir le courant délivré constant), la stimulation est automatiquement arrêtée.

Dans le groupe tDCS placebo le courant était augmenté jusqu'à 2mA pendant les 30 premières secondes de stimulation (« ramp up ») puis était diminué de 2mA à 0mA les 30 secondes suivantes. Cette méthode permettait de maintenir l'aveugle chez le patient. Pour le reste de la séance des stimulations de 110 microA durant 3 ms étaient délivrées toutes les 550 ms afin de maintenir l'affichage de l'impédance sur le stimulateur durant la séance et donc maintenir l'aveugle de l'opérateur. Cette méthode a été décrite comme efficace pour maintenir l'aveugle des participants et des expérimentateurs, sans toutefois avoir des effets neurobiologiques (Gandiga, Hummel, et Cohen 2006) .

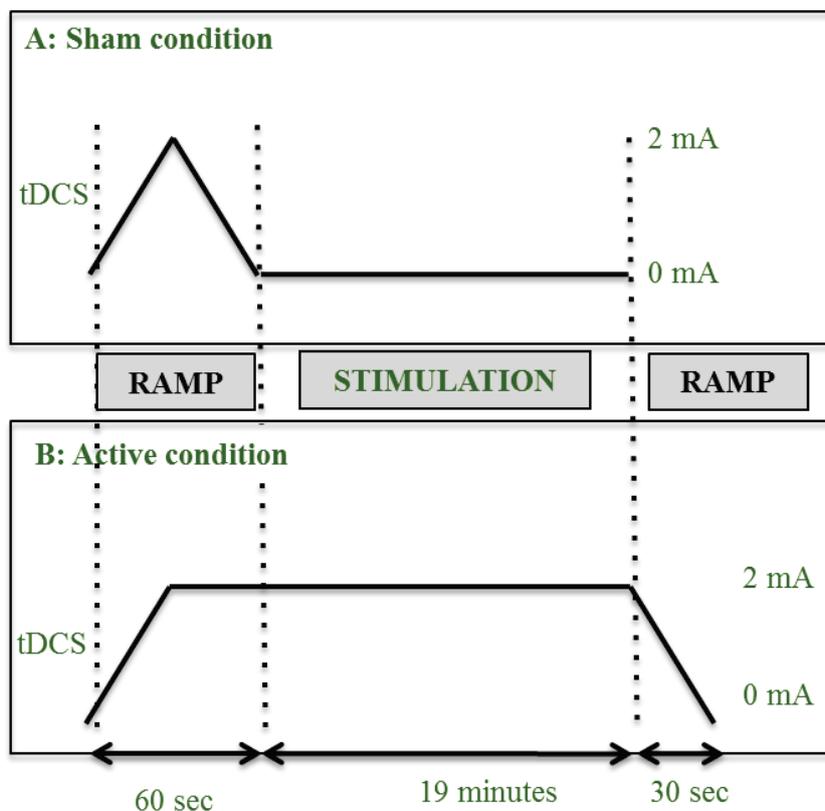


Figure 22. Déroulement de la stimulation dans le groupe sham (A) et le groupe actif (B)

Le traitement de continuation par tDCS sera réalisé à l'aide d'un appareil NeuroConn DC stimulator PLUS. Nous utiliserons des électrodes de 35 cm² (5*7cm) et le courant sera transféré par une paire d'électrodes de surface sur des éponges gorgées d'eau salée. Les 2 électrodes de stimulation seront placées au contact du scalp, l'anode sera placée au niveau du lobe cérébelleux droit et la cathode au niveau du cortex orbito-frontal Gauche

.1.2.4.2. Posologie et durée du traitement

Groupe expérimental

Groupe tDCS actif avec traitement antidépresseur habituel : 2 séances de tDCS par jour pendant 5 jours avec 2ma de courant continu pendant 20 minutes avec 3 heures minimum entre les deux séances

Groupe contrôle

Groupe tDCS placebo avec traitement antidépresseur habituel : même procédure mais après 40 secondes de stimulation à 2mA, la stimulation continue est stoppée et des stimulations de 15ms sont délivrées toutes les 550 ms.

La durée de participation individuelle des patients est de 13 semaines (1 semaine de traitement et 12 semaines de suivi)

.1.2.4.3. Médicaments et traitements autorisés et interdits pendant l'essai

En plus du traitement expérimental ou placebo, les patients conserveront leur traitement actuel par antidépresseur (ISRS ou tricycliques) à posologie identique pendant toute la durée de l'essai. Les traitements antipsychotiques et autres psychotropes sont autorisés si débutés depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion sans changement de posologie. Les benzodiazépines et autres anxiolytiques sont autorisés.

.1.2.5. MODALITES DE RECEUIL DES DONNEES

.1.2.5.1. Données recueillies à l'inclusion

Les éléments biographiques suivant seront recueillis : Nom, prénom, date de naissance, numéro de téléphone, droitier/gaucher, niveau d'étude (nombre d'années après le CP), catégorie professionnelle et nombre d'heures de travail rémunéré hebdomadaire. Les données suivantes concernant l'histoire de la maladie des sujets seront recueillies : âge au début des troubles, durée de la maladie, type de début : aigu brutal / lié à un événement de vie, nombre d'hospitalisations, traitement médicamenteux et psychothérapeutique actuel, niveau de résistance et traitements déjà essayés (molécules et type de psychothérapie), dimension symptomatique dominante, antécédent personnel de tentative de suicide, consommation de toxiques actuelle et passée, antécédent de pathologies organiques susceptibles d'induire des troubles cognitifs (traumatisme crânien, épilepsie...) antécédents familiaux. Les comorbidités psychiatriques seront recherchées.

.1.2.5.2. *Évaluations cliniques*

.1.2.5.2.1. Critère d'évaluation principal

L'efficacité du traitement tDCS en potentialisation de la médication par rapport au traitement placebo était évaluée à 1 mois par la comparaison entre les deux groupes, du pourcentage moyen de réduction du score à l'échelle YBOCS par rapport au score initial.

.1.2.5.2.2. Critères d'évaluation secondaires

- Le fonctionnement global complet sera évalué avec l'échelle GAF (Global Assessment of Functioning)
 - La sévérité de la dépression sera évaluée avec l'échelle MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)
 - Les obsessions et les compulsions seront évaluées une échelle visuelle analogique
 - L'anxiété sera évaluée avec l'échelle STAI (State-Trait Anxiety Inventory Y-form)
- Surveillance effets indésirables

La surveillance de la tolérance clinique était réalisée par le recueil systématique des effets indésirables signalés par le patient après chaque séance. Les effets secondaires signalés étaient consignés dans un tableau dans le cahier d'observation (Figure 23)

Cotation de la sévérité : 1- absent, 2- léger, 3- modéré, 4- sévère

Cotation du lien: 1- aucun, 2- éloigné, 3- possible, 4- probable, 5- certain

Symptômes	Sévérité	Lien	Notes
Mal de tête			
Douleur au cou			
Convulsions			
Brûlures au scalp			
Audition altérée			
Cognition altérée			
Difficultés de concentration			
Changement aigu de l'humeur			
Autre (spécifier)			

Figure 23. Échelle d'évaluation des effets indésirables.

.1.2.5.3. DESCRIPTION DES ECHELLES UTILISEES

.1.2.5.3.1. Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)

Il s'agit d'une échelle d'hétéro évaluation comprenant 10 items qui mesure 5 dimensions pour les obsessions et les compulsions. Ces dimensions sont : la durée, la gêne apportée dans la vie quotidienne, l'angoisse, la résistance et le degré de contrôle exercé par le sujet sur ses obsessions ou compulsions. Chaque item est coté de 0 (pas de symptômes) à 4 (symptômes sévères). Le score total va de 0 à 40, subdivisé en score d'obsessions (items 1 à 5) et score de compulsions (items 6 à 10). Selon le score on peut classer le TOC en infra-clinique (0-7), léger (8-15) , modéré (16-23) ,

sévère (24-31) ou extrême (32-40) . Les explorations des qualités psychométriques de la Y-BOCS, en anglais et en français (Mollard, Cottraux, et Bouvard 1989) montrent une bonne concordance inter-juge, une consistance interne satisfaisante, et une bonne sensibilité au changement.

.1.2.5.3.2. EVA

Une auto évaluation été également réalisée par la réalisation d'une **EVA** cotée de 0 à 10

.1.2.5.3.3. L'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS)

Il s'agit d'une échelle d'hétéro-évaluation de la comorbidité dépressive. Elle comprend 10 items cotés de 0 à 6 mesurant l'intensité de la symptomatologie dépressive. Des scores de 7 à 19 points correspondent à une dépression légère, de 20 à 34 points à une dépression d'intensité moyenne et plus de 34 points à une dépression sévère.

.1.2.5.3.4. Clinical Global Impression (C.G.I)

L'Impression Clinique Globale est une échelle d'hétéro évaluation composée de 3 sous échelles : la CGI-S mesure la sévérité de la pathologie de 1 à 7, la CGI-I évalue l'évolution de la symptomatologie suite au traitement de 0 à 7 et la CGI-index thérapeutique évalue l'efficacité thérapeutique et les effets secondaires potentiels . L'item 1 sera complété lors de l'évaluation initiale. Les items 2 et 3 seront remplis lors des évaluations suivantes.

.1.2.5.3.5. La STAI forme Y A (anxiété état)

Il s'agit d'une échelle d'auto évaluation permettant d'évaluer l'anxiété a un moment donné, elle est constituée de 20 items cotée de 1 à 4

Très élevé : > à 65

Elevé : de 56 à 65

Moyen : de 46 à 55

Faible : de 36 à 45

Très faible :< ou =35

.1.2.5.3.6. Échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF)

Elle permet d'apprécier, au moment même de la passation, le niveau de fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique qui va de 1, valeur

représentant l'individu le plus malade, à 90, valeur représentant un individu quasiment indemne de symptômes (ou présentant des symptômes très minimes) et fonctionnant d'une façon satisfaisante dans son milieu social ou sa famille. L'échelle est divisée en 9 intervalles égaux allant de 1 à 10, 11 à 20, 21 à 30, etc.

.1.2.6. Considérations statistiques

.1.2.6.1. Nombre de sujets à inclure

Nous avons utilisé pour le calcul du nombre de sujet à inclure les données d'étude de Ruffini et collaborateurs sur les études d'efficacité de la TMS ciblant le cortex orbito-frontal, qui est la méthode de neuro-modulation la plus proche de la tDCS pour laquelle nous disposons de données. Ruffini et al, (Ruffini et al. 2009) ont montré une réduction de 19,223% du score YBOCS dans leur groupe actif contre 3,636% dans leur groupe placebo à un mois.

Afin de montrer un effet de la tDCS active équivalent à celui de la rTMS chez les patients avec TOC résistants au traitement médicamenteux, au risque alpha de 5% et pour une puissance de 80%, il faudra inclure 23 patients par groupe soit 46 patients au total si on anticipe 10% de perdu de vue. Ce calcul a été réalisé par le calculateur en ligne du site BiostaTGV (http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=etudes/sujets#tab_help)

.1.2.6.2. Analyse de données : généralités

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue afin d'éviter d'influencer les évaluations ultérieures des patients. Le risque d'erreur alpha est fixé à 0.05 avec correction de Bonferroni du fait du grand nombre de tests statistiques réalisés sur les différentes variables.

La normalité de la distribution des données sera contrôlée pour chaque valeur à l'aide d'une analyse graphique de la répartition et d'un test de Kolmogorov-Smirnov avant réalisation de tests paramétriques.

.1.2.6.3. Description des échantillons à l'inclusion

L'ensemble des variables sociodémographique, la sévérité de la pathologie (CGI) et son retentissement (GAF) seront comparées à l'aide d'un test t-test et d'un test de χ^2 . Si les conditions

d'application de ces tests ne sont pas réunies, nous utiliserons respectivement pour les variables quantitatives et binaire un test de Mann Whitney et un test exact de Fisher.

.1.2.6.4. *Analyse principale*

ANOVA à mesure répétée avec deux groupes (actif et placebo) avec un risque d'erreur à 0.05 et une puissance de 80%. Le test de Tukey sera utilisé pour les comparaisons post-test. Si les conditions d'application de ces tests ne sont pas réunies, nous utiliserons un test de Mann Whitney.

.1.2.6.5. *Analyses secondaires*

Les critères secondaires seront analysés par ANOVA également. Le test de Tukey sera utilisé pour les comparaisons post-test. Si les conditions d'application de ces tests ne sont pas réunies, nous utiliserons un test de Mann Whitney ou un test exact de Fisher.

Nous utiliserons les coefficients de corrélation de Pearson pour rechercher une corrélation entre l'évolution des paramètres d'excitabilité corticale et l'évolution clinique à 3 mois (YBOCS, CGI)

.1.2.6.6. *Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou invalides*

L'analyse sera réalisée en intention de traiter selon la méthode de la dernière observation rapportée « last observation carried forward ».

.1.3.Réalisation pratique du protocole (Figure 24)

.1.3.1. Description de la méthodologie de la recherche

Les patients seront recrutés par les différents investigateurs alors qu'ils présenteront un échec à au moins un traitement antidépresseur.

Les patients répondant aux critères de sélection se verront proposer de participer à l'étude. Une fois la lettre d'information lue et le consentement éclairé signé, les patients seront randomisés dans le bras tDCS ou tDCS placebo.

En plus du traitement expérimental ou placebo, les patients conserveront leur traitement actuel par antidépresseur (ISRS ou tricycliques) à posologie identique pendant toute la durée de l'essai.

Au préalable de leur prise en charge, les patients répondront aux différents questionnaires afin d'évaluer leur niveau basal.

Les patients des deux groupes suivront ensuite en ambulatoire le traitement complet sur 5 jours à raison de deux séances par jour (voir détails des interventions ci-dessous).

Les patients seront évalués à la fin du traitement (lendemain de la dernière séance ou le même jour que la dernière séance du traitement) puis 1 mois et 3 mois après la fin du traitement avec à chaque séance les examens décrits dans la table ci-dessous (Tableau 10).

Les hétéro-évaluations seront réalisées par un psychiatre ou psychologue investigateur ; les auto-questionnaires seront distribués par un psychiatre ou psychologue investigateur, et les mesures de l'excitabilité corticale par TMS seront effectuées par un ARC formée dans le service un des psychiatres investigateurs.

Par la suite les patients suivront leur prise en charge habituelle et se verront proposer un nouveau traitement en cas d'échec de la prise en charge.

Inclusion (J0)	Post-traitement	M1	M3
Critères d'inclusion			
Signature consentement			
YBOCS	YBOCS	YBOCS	YBOCS
CGI, GAF	CGI, GAF	CGI, GAF	CGI, GAF
MADRS	MADRS	MADRS	MADRS
BABS	BABS	BABS	BABS
VAS	VAS	VAS	VAS
STAI	STAI	STAI	STAI
Excitabilité corticale (TMS)	Excitabilité corticale (TMS)		

Tableau 10 Évaluations au cours du protocole

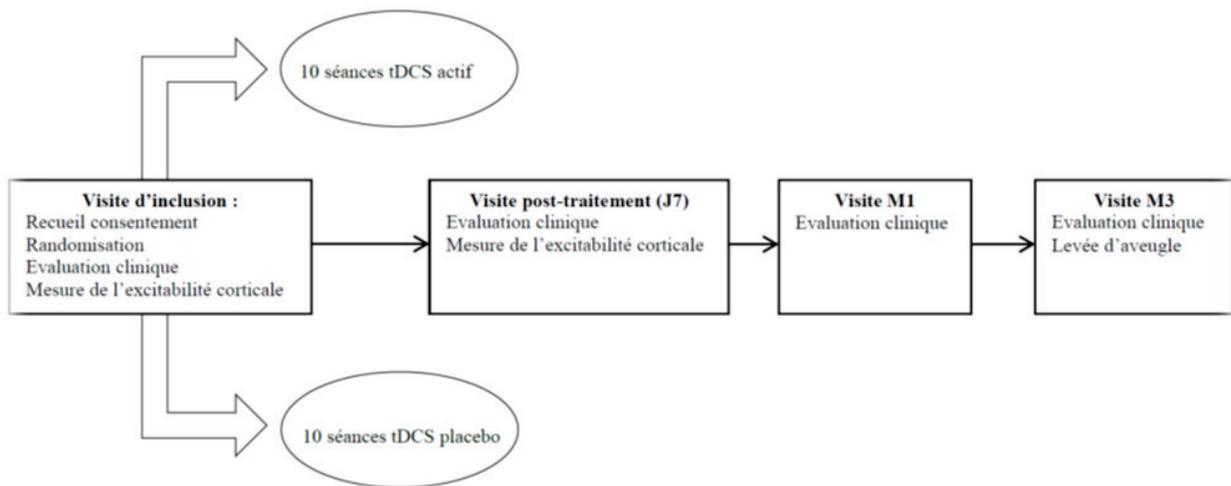


Figure 24 organisation générale du protocole de stimulation par courant continu (tDCS) chez les patients souffrants de TOC résistants.

1.3.2. Description des actes pratiqués sur les personnes (description de chacune des visites)

Visite de pré-inclusion :

Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion. Information détaillée sur étude. Remise du formulaire d'information au patient.

Visite d'inclusion : (réalisée au minimum 24 heures après remise du formulaire d'information du patient) : partie clinique (90 min environ)

Recueil du consentement libre et éclairé du patient.

Les éléments biographiques suivants seront recueillis : Nom, prénom, date de naissance, numéro de téléphone, droitier/gaucher, niveau d'étude (nombre d'années après le CP), catégorie professionnelle et nombre d'heures de travail rémunéré hebdomadaire. Les données suivantes concernant l'histoire de la maladie des sujets seront recueillies : âge au début des troubles, durée de la maladie, type de début : aigu brutal / lié à un événement de vie, nombre d'hospitalisations, traitements médicamenteux et psychothérapeutiques actuels, niveau de résistance et traitements déjà essayés (molécules et types de psychothérapie), dimension symptomatique dominante, antécédent personnel de tentative de suicide, consommation de toxiques actuelles et passées, antécédent de pathologies organiques susceptibles d'induire des troubles cognitifs (traumatisme crânien, épilepsie...), antécédents familiaux psychiatriques. Les comorbidités psychiatriques seront recherchées par un entretien clinique.

Réalisation des évaluations psychométriques cliniques par auto-questionnaires et hétéro-évaluations.

Visite d'inclusion : partie neurophysiologique : (environ 45 minutes) : une pause d'au minimum 30 minutes est prévue avant cette évaluation si elle a été directement précédée d'une des visites d'inclusion (clinique ou neuropsychologique). Recueil des mesures d'excitabilité corticale suivantes par mesures répétées : seuil moteur, période silencieuse corticale (*cortical silent period* (CSP)), l'inhibition intra-corticale courte (*short intracortical inhibition* (SICI)), l'inhibition intra-corticale longue (*long intra-cortical inhibition* (LICI)) et facilitation intra-corticale (*intra-cortical facilitation* (ICF)) (procédure décrite dans Richter et al. 2012). Ces mesures sont réalisées par un appareil de stimulation magnétique transcrânienne (MagVenture MagPro X100, Tonica, Farum, Denmark) équipée d'une bobine en « huit » (MagVenture C-B60 butterfly coil with power control, Tonica, Farum, Denmark) appliquée sur le cortex moteur gauche du patient localisé par méthode manuelle. Un électromyogramme de surface sera recueilli au niveau du muscle *abductor pollicis brevis* droit à l'aide d'électrode de surface pré-gélifiée et du système Dantec Keypoint portable

system (Dantec Dynamics, Bristol, UK). Le patient sera confortablement installé sur un fauteuil avec appui tête pendant la procédure. Le seuil moteur sera défini par l'intensité de stimulation minimale permettant d'obtenir un potentiel évoqué moteur d'au moins 50uV pour au moins 5 sur 10 stimulations. La mesure de la période silencieuse cortical (cortical silent period (CSP)) est réalisée par une stimulation à 120% du seuil moteur alors que le sujet réalise une contraction musculaire tonique modérée (20% contraction maximum). La CSP est mesurée entre le début du potentiel évoqué moteur jusqu'à la reprise d'une activité EMG volontaire. Les autres mesures d'excitabilités sont obtenues par l'application d'une paire de stimulation : une stimulation à 80% du seuil moteur suivie d'une stimulation « test » à 120% du dessus du seuil moteur. Un écart de 3 ms permet le recueil de la SICI, un écart de 12ms celui de l'ICF. Dix mesures seront réalisées pour chaque intervalle, l'ordre de passation sera aléatoire pour éliminer un effet de l'ordre de réalisation des mesures. Les résultats seront exprimés en pourcentage d'amplitude du potentiel évoqué moteur recueilli après la stimulation test par rapport au potentiel évoqué moteur obtenu sans stimulus préalable.

Réalisation des séances de tDCS:

Deux séances de 20min seront réalisées à au moins 3 heures d'écart.

Le traitement par tDCS sera réalisé à l'aide d'un appareil NeuroConn DC stimulator PLUS. Nous utiliserons des électrodes de 35 cm² (5*7cm) et le courant sera transféré par une paire d'électrodes de surface sur des éponges gorgées d'eau salée. Les 2 électrodes de stimulation seront placées au contact du scalp. L'anode sera placée au niveau du lobe cérébelleux droit 3cm sous l'inion, 1 cm latéralement à droite. La cathode sera placée au niveau du cortex orbito-frontal gauche en regard du repère Fp1 du système international 10 /20 de placement des électrodes d'EEG. L'appareil délivrera soit un traitement continu de 2mA soit un courant initialement de 2mA qui devient nul au bout de 40 secondes pour laisser place des courants brefs de 110uA pendant 15ms toutes les 550ms (traitement placebo). Les 10 séances seront réalisées sur 5 jours ouvrés consécutifs.

Visite post-traitement : partie clinique (90 min environ)

Réalisation des évaluations psychométriques cliniques par auto-questionnaires et hétéro-évaluations.

Visite de post-traitement : partie neurophysiologique : (environ 45 minutes) : une pause d'au minimum 30 minutes est prévue avant cette évaluation si elle a été directement précédée d'une des visites d'inclusion (clinique ou neuropsychologique). Recueil des mesures d'excitabilité corticale suivants par mesures répétées : seuil moteur, cortical silent period (CSP), short intracortical inhibition (SICI), et intracortical facilitation (ICF) selon la méthode décrite lors de la visite d'inclusion.

Visite M1 et M3 :

Partie clinique (90 min environ)

Réalisation des évaluations psychométriques clinique par auto-questionnaires et hétéro-évaluations.

.1.3.3. Description de l'organisation logistique générale de l'essai

Information sur le protocole, recueil du consentement lors d'une consultation au sein de l'unité et visites d'évaluation au sein des unités : Ugo Cerletti Z19A, pôle Est, Centre Hospitalier Le Vinatier, 69500 Bron ou au sein de l'unité Groupement Hospitalier Est, Hôpital neurologique, service de psychiatrie de liaison, 69500 Bron.

Réalisation des traitements par tDCS et des visites de suivi sur l'un des deux sites.

.1.3.4. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie de l'essai

Durée de l'étude estimée : 30 mois

Date de début de l'étude (premier patient inclus) : Février 2015

Date de fin (fin de suivi du dernier patient de l'étude) : Octobre 2017

Durée totale de participation à l'étude pour le patient : 3 mois

La date de fin d'étude sera transmise à l'autorité compétente et au CPP dans un délai de 90 jours.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, l'information sera transmise dans un délai de 15 jours à l'autorité compétente et au CPP.

.1.3.5. Procédure d'arrêt prématuré de la recherche

Arrêt de l'étude en cas de découverte au cours du protocole d'un critère de non-inclusion, de dégradation sévère de l'état clinique qui justifierait une hospitalisation, consentement retiré par le participant.

.1.3.6. Période d'exclusion et participation à une autre recherche

La période d'exclusion définie dans le cadre de cette étude est de 48 heures, période pendant laquelle le patient ne peut pas participer à un autre protocole de recherche clinique.

.1.3.7. Indemnisation des volontaires

Indemnisation des participants en raison du temps consacré aux explorations électro physiologiques à hauteur de 40 euros.

.1.3.8. Modalités de recrutement

Recrutement des patients au sein de l'unité Ugo Cerletti, Z19A, pôle Est, centre hospitalier le Vinatier et de l'unité de psychiatrie de liaison et consultation de l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer, Hospices civils de Lyon.

.1.4.Articles

Cet article est en cours de soumission dans une revue internationale à comité de lecture.

Title

Transcranial Direct Current Stimulation as an add-on Treatment in SSRI-resistant Obsessive Compulsive Disorder: a randomized clinical trial. Clinical and electrophysiological outcomes

Authors

Rémy BATION¹²³⁴, Mohamed SAOUD¹²³⁴, Florent LE CAMUS, Marine MONDINO¹²³, Jérôme BRUNELIN¹²³

Affiliation

¹INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 team, F-69000 Lyon, France; marine.mondino@ch-le-vinatier.fr (M.M.); remy.bation@chu-lyon.fr (R.B.); mohamed.saoud@chu-lyon.fr (M.S.); emmanuel.poulet@chu-lyon.fr (E.P.)

²CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 Team, F-69000 Lyon, France University Lyon, F-69000 Lyon, France

³Centre Hospitalier le Vinatier, F-69678 Bron, France

⁴Psychiatry Unit, Wertheimer Hospital, CHU Lyon, F-69500 Bron, France

Correspondence

Rémy Bation,

Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Groupement Hospitalier Est

59 Boulevard Pinel

69677 Bron cedex

France

remy.bation@chu-lyon.fr

Abstract:

Background:

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) is a severe mental disorder with poor response to available treatments. The authors have performed the first parallel randomized controlled study to assess the efficacy and the safety of OFC cathodal-tDCS coupled with cerebellum anodal-tDCS in patients with treatment-resistant OCD.

Methods: In a randomized sham-controlled double-blind study, 21 patients with medication resistant OCD were assigned to active or sham tDCS. 10 sessions (twice a day) of 2 mA tDCS were applied with the cathode over the left OFC and the anode over the right cerebellum. OCD (Y-BOCS and OCD-VAS) as well as depressive (MADRS) symptoms, anxiety (STAI), clinical global impression, and global assessment of functioning were measured 4 times: one time before tDCS and 3 times after (immediately after, 1 and 3 months after the 10th tDCS session). Cortical excitability parameters (short-interval cortical inhibition, intra-cortical facilitation, cortical silence period) were assessed before treatment and at the end of the 10 sessions.

Results: According to the Yale-Brown obsessive-compulsive scale, there was no significant differences between groups at month 1 (active group: - 10.12% (12.64%) ; sham group: - 6.4% (8.9%) $p=0.512$). Responder rates at month 1 were not significantly different between groups. Active tDCS decreased SICI and clinical global impression at the end of the follow-up was correlated with baseline SICI.

Conclusion. tDCS with the cathode placed over the left OFC combined with the anode placed over the right cerebellum decreased hyper-excitability in the motor cortex but was not significantly effective in serotonin-reuptake-inhibitor resistant OCD patients.

BACKGROUND

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a highly prevalent and devastating psychiatric condition. Despite advances in patients management, some 30-60% of patients do not improve or show a partial response to current medications given in combination, or not, with cognitive and behavioral therapies (CBT) (1) or are unable to tolerate medication side effects.

Growing evidence suggests that the neurobiological substrates of OCD involve abnormal activity and connectivity within the orbito-fronto-striato-pallido-thalamic network with increased activity in the orbitofrontal cortex (OFC), the cingulate gyrus and the caudate (2) (3). This hyperactivity is correlated with the severity of OCD and is diminished by effective pharmacological, psychotherapeutic and neurosurgical treatments (4). Structural abnormalities have also been highlighted in this circuit in the form of decreased grey matter volume in the OFC and the cingulate contrasting with an increased volume of the thalamus and the putamen (5). More recently, the role of cerebellum in the OCD pathophysiology has been brought to light by studies showing decreased cerebellar volume in patients with OCD compared to healthy controls (6) (7) (8) (9) (10) (11), and an increased connectivity (12) (13) (14) including connection with the basal ganglia (15). Hypo-activity in the cerebellum has also been described in patients with OCD (16) (17) (18) (19) and seemed to be corrected by neurosurgical treatment (20), cognitive and behavioral therapy (16) (21) or selective serotonin reuptake inhibitors SSRI (22). The cerebellum might have a significant, yet so far poorly appreciated role in neuropsychiatric diseases including OCD.

Brain abnormalities in patients with OCD have also been repeatedly explored using paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) paradigm. Paired-pulse TMS is a non-invasive technique enables the measure of facilitation and inhibition within the primary motor area (cortical excitability). Patients with OCD display an hyper-excitability state characterized by decreased inhibition (measured by increased Short Interval Cortical Inhibition (SICI) ratio) (23) (24) and increased facilitation (measured by increased Intra cortical Facilitation (ICF) ratio) (25). Cortical Silent Period (CSP), which is a single-pulse excitability parameter defined by the length of the period of electromyographic EMG silence following the motor evoked potential until the first reoccurrence of spontaneous EMG activity (26) is also decreased in patients with OCD (24) (25). Those parameters have shown good test/re-rest reliability (27). Mantonavi and colleagues showed that rTMS applied to the Supplementary Motor Area (SMA) induced SICI and resting motor threshold (RMT) increase which correlate with clinical improvement (28).

Altogether, neuroimaging and paired pulse TMS studies suggest abnormalities within a cerebello-thalamo-cortical loop in patients with OCD.

Non-invasive brain stimulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and direct current stimulation (tDCS) are powerful tools to modulate activity and connectivity

within large widespread brain networks. In cases of treatment-resistant symptoms, these techniques have been proposed as therapeutic option when applied over abnormal brain region in patients with several psychiatric condition (31). Hence, rTMS has been used in several clinical studies in patients with OCD (29). Targeting the supplementary motor area (SMA), the OFC or the medial prefrontal cortex with “inhibitory” low frequency rTMS holds promise for alleviating obsessive and compulsive symptoms (30) (31). tDCS is a non-invasive technique in which a weak current is generated between an anode and a cathode placed over the scalp of the subject. Neurophysiological and animal studies described that an increase of cortical excitability and spontaneous neural activity occurred under the anode whereas a decrease in cortical excitability and spontaneous neural activity occurred under the cathode (32). tDCS enables stimulation of different areas simultaneously and modulation of different brain areas involved in cortico-subcortical loops (33). tDCS showed clinical effectiveness in the treatment of various psychiatric disorders (34). It has been suggested that tDCS might be useful to decrease symptoms in patients with treatment-resistant OCD patients (35) but optimal target locations and stimulation parameters remain under debate.

We hypothesized that targeting the left hyperactive OFC (3) with cathodal tDCS (assumed to decrease cortical excitability) coupled with anodal tDCS (assumed to increase cortical excitability) over the right hypoactive cerebellum (Wen et al., 2013) may reduce obsessive and compulsive symptoms by modulating neuronal activity within the orbito-fronto-striato-pallido-thalamic loop. Efficacy of this electrode montage has been suggested in an open study including 8 patients with treatment-resistant OCD (36). Here, we developed a randomized sham-controlled study to assess the clinical efficacy and the safety of OFC cathodal-tDCS coupled with cerebellum anodal-tDCS in patients with treatment-resistant OCD. As secondary outcome measures, we used paired pulse TMS to assess SICI, ICF, CSP, RMT at baseline and after tDCS sessions. We make the assumption that motor cortical excitability modification observed immediately after tDCS would predict clinical improvement at three months follow-up.

1 MATERIAL AND METHODS

1.1 Design

Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either active or sham tDCS. We used a block randomization with a block size of four. To maintain blinding of experimenters and participants regarding tDCS condition, we used the commercial built-in sham procedure of the NeuroConn tDCS device (double blind ‘study mode’). The care provider entered a pre-programmed code that delivered either active or sham tDCS but was unaware to which condition the codes apply. The list of codes

was established by a researcher not involved in tDCS delivery, data collection and analyses. Participants, care provider, investigator, outcomes assessor were blind to treatment assignment.

1.2 Ethic

The study was approved by the ethics committee (Comité de Protection des Personnes of Sud-Est VI, Lyon, France). All subjects gave their written informed consent after a full description of the study. This study was preliminary registered on clinicaltrials.gov database (clinicaltrials.gov identifier NCT 02407288).

1.3 Subjects

To be eligible, patients had to be 18-70 years old, have a primary diagnosis of OCD according to DSM IV criteria, have clinically significant OCD symptoms (defined as a total Yale Brown Obsessive and Compulsive Scale YBOCS score > 16), have received an adequate trial of SSRI (at least 12 weeks of which 6 weeks at the maximum tolerated dose). Patients were not included if they presented severe depressive symptoms defined by a Montgomery and Asberg Depression Rating Scale MADRS score >30, had a history of psychotic disorder, drugs abuse, or significant head injury, were acutely suicidal, had implanted devices or metal in the brain. Pregnant women were not eligible to participate. Patients with prior exposure to tDCS were also excluded to reduce the risk of unblinding.

1.4 Concomitant treatments

Subjects were required to receive stable doses of serotonin recapture inhibitor for at least 6 weeks before entering the study. Medications was held stable throughout the trial.

1.5 Intervention

1.5.1 tDCS methods

Stimulation sessions were delivered using a neuroConn DC stimulator (Ilmeneau, GmbH) with two 7×5 cm (35 cm²) sponge electrodes soaked in a saline solution (0.9% NaCl). Patients received 2 sessions of tDCS per day for 5 consecutive days (from Monday to Friday). The twice daily sessions were separated by at least 3 hours. One session of active tDCS consisted in delivering a direct current of 2mA during 20 minutes. Electrodes were placed according to the international 10-20 electrodes placement system. The cathode was placed on FP1 in order to target the left OFC and the anode was placed 3 cm below the inion and 1 cm right from the midline to target the right cerebellum. For sham tDCS, the build-in sham mode of the stimulator was used. The same stimulation parameters were displayed, but in fact after 40 seconds of real stimulation (2 mA), only brief current pulses of 110µA over 15ms occurred every 550ms through the remainder of the 20-minute period.

1.6 Clinical outcomes

All clinical outcomes were measured at baseline (before the first tDCS session), immediately after the 10 sessions of tDCS (M0), one month (M1) and three months later (M3).

Obsessive and compulsive symptoms were assessed using the Y-BOCS (37), the clinical global impression scale (CGI) (37) and a self-reporting OCD Visual Analogue Scale (OCD-VAS). To complete the OCD-VAS, patients were required to rate on a 10-point scale their current obsessive and compulsive symptoms (0 = Feel Worst Ever to 10 = Feel Best Ever). Clinical response was defined as a decrease $\geq 35\%$ on the Y-BOCS or a score of 2 or less on the CGI-I (much or very much improved). Depressive symptoms and anxiety were assessed using the MADRS (38) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI-YA) (39) respectively.

1.7 Safety

Safety was assessed at each tDCS session according to a structural interview (40) and serious adverse events were systematically recorded by the investigator.

1.8 Electrophysiological outcomes

1.8.1 Acquisition of electrophysiological measures.

Patients were comfortably seated in an armchair. TMS was delivered using a Magventure Magpro X100 stimulator with MagOption (Mag2Health, France) with a figure-of-eight coil. Right abductor pollicis brevis electromyographic activity (EMG) was recorded from the muscle surface Ag-AgCl electrodes with Dantec Keypoint portable system (Dantec Dynamics, Bristol, UK). The data were recorded on a laptop computer combined with Logiciel Keypoint.NET.

The first step of the TMS examination was to identify the location on the scalp where TMS elicits the largest MEP. We used the “standard coil position” (5 cm lateral to the vertex). We then checked whether the standard coil position was optimal for eliciting MEPs in the target muscle by the stimulus intensity over the standard position to elicit MEPs with an average peak-to-peak amplitude of 0.5–1 mV and then shifting the coil 1 cm in the anterior, posterior, medial, and lateral direction while evoking 3 MEPs at each site. If TMS over one of the tested sites clearly evoked larger MEPs as compared to the other site, this site was used for TMS.

Four measures of left motor cortex excitability were assessed at baseline and immediately after the

10 tDCS sessions (M0): resting motor threshold (RMT), cortical silent period (CSP), paired-pulse (PP) short-interval cortical inhibition (SICI) and intracortical facilitation (ICF).

Two patterns of stimuli sequence were programmed (X or Y) in which stimuli (to elicit, ICF, SICI and unconditioned MEP) were presented in different order with a total of 10 stimuli for each measure. The 10 stimuli during tonic contraction were realized at the end of both patterns to record CSP. Each patient was randomized to receive X pattern before tDCS treatment and Y after or the opposite to avoid that the pattern of stimuli interacts with the results.

1.8.2 Resting motor threshold (RMT)

The resting motor threshold (RMT) was defined as the minimum magnetic field needed to elicit a MEP with ≥ 50 μ V peak-to-peak amplitude in a resting target muscle (Abductor Pollicis Brevis) with 50% probability using single-pulse TMS administered to the contralateral primary motor cortex (26). We used the standardized protocol based on relatively modified frequency criterion described by Groppa and colleagues (26).

1.8.3 Cortical Silent Period (CSP)

CSP was defined as the brief period of EMG silence following a MEP until the first reoccurrence of spontaneous EMG activity (26). It was measured in milliseconds and obtained by applying 10 trials each of single pulses at 120% RMT. CSP was measured during a moderate tonic voluntary activation of the target muscle (Abductor Pollicis Brevis) defined as 20% of the maximum contraction measured by a dynamometer. The trials which did not have a hand contraction of 20% of maximum contraction on the strain gauge at the time of the TMS pulse were eliminated.

1.8.4 Short-interval cortical inhibition (SICI) and intra-cortical facilitation (ICF)

The conditioning stimulus was set at 80% of the resting motor threshold and the test stimulus at 120% of the RMT. Interval stimulus was set to 3 ms for SICI and 12ms for ICF. SICI and ICF were calculated as the ratio between conditioned and unconditioned MEPs amplitudes.

1.8.5 Analysis of the electrophysiological measures

EMG data were imported into CortExTool (Grenoble, France) a signal processing toolbox dedicated to cortical excitability measurement by transcranial magnetic stimulation implemented under MatLAB R2014 (41). In a graphical user interface, the EMG data from the experiment were presented to the

user for review of the automated peak to peak voltage calculations on a trial-by-trial basis, and edit the computer's calculation if necessary.

The CSP was determined manually in the graphical user interface, by selecting the range of EMG data from the onset of the MEP until the recurrence of voluntary tonic EMG activity. When two periods of EMG silence interrupted by a short bout of EMG activity were present, we consider that if the EMG activity reaches or exceeds the pre-TMS baseline level and lasts for at least 50 ms, reoccurring EMG activity marks the end of the CSP (26). To maintain consistency, all the data were blindly reviewed by the same experimenter (RB).

1.9 Statistical analysis

Statistical analysis were performed using using SPSS (version 22). Fischer exact's tests and Mann-Whitney U tests were applied to compare demographic, baseline clinical and electrophysiological measures between the active and sham groups for categorical and continuous variables respectively. The main analysis was the comparison of changes in Y-BOCS total score between baseline and M1 in tDCS and sham groups. Comparison of changes between baseline and M1 in Y-BOCS subscores and other symptomatic scales was performed using the Mann-Whitney U test. Responder rates at month 1 (35% Y-BOCS score reduction between inclusion and month 1) were compared using the Fisher's-exact test. Evolution of clinical scores over 12 weeks were compared using a linear mixed model for repeated measures including terms for group, time, and time by group interaction. Evolution of motor cortex excitability parameters were compared in the two groups with Mann-Whitney U test.

Pearson's correlations were applied separately in the active and sham groups to examine the relationship between change in OCD symptoms (YBOCS) between baseline and M3 and change in cortex motor excitability parameters between baseline and M0. All tests were conducted with two-sided significance levels ($\alpha= 0.05$) without corrections for multiple comparisons.

2 RESULTS

2.1 Demographics and baseline clinical characteristics

21 patients were recruited and completed the trial. As shown in Table 1, the active and sham groups did not differ significantly in demographics or baseline clinical ratings.

2.2 Clinical outcomes

Clinical measures at baseline, at the end of the tDCS sessions, one month and three months are

7

presented in Table. 2. YBOCS total score evolution is represented in Fig. 1. The baseline-month 1 evolution of Y-BOCS scores showed no significant differences between groups (active group: mean - 10.12% (standard deviation 12.64%); sham group: - 6.4% (8.9%) $p=0.512$). Responder rates at month 1 were not different between groups (active group 10% vs sham 0%; $p= 0.4762$). Two patients in the active group were classified as responders at the end of the trial. These two patients had the lowest level of resistance (2 and 3 according to the stage of resistance defined by Pallanti and Quercioli (1): 2 and 3 SSRI and a cognitive and behavioral therapy) in the active group (mean level of resistance: 6.2), were both young women with contamination OCD.

There was a significant interaction group*time effect on the Global Assessment Functional ($p=0.028$) (Figure 2) but no post-test showed a significant difference between the groups at any time. GAF improved of 12.71% ($\pm 18.75\%$) in the active group compared to 0.7% ($\pm 19.25\%$) in the sham group (Figure 2). All other clinical variables show no significant group*time effect (Table. 2).

We performed a linear regression to test if change in the Y-BOCS total score between baseline, and month 3 was associated with resistance level, total YBOCS score at baseline, depression score at baseline, anxiety score at baseline, sex, thematic. Resistance level was only associated with YBOCS improvement at the end of the trial ($F (1; 9) = 7.695$, $R^2= 0.490$ $p=0.024$) in the active group.

2.3 Safety

tDCS was well tolerated by the patients, no serious adverse event was observed.

2.4 Electrophysiological outcomes

2.4.1 Resting motor threshold (RMT)

RMT decrease in the active group ($-2.08\% \pm 7.54\%$) and increase in the sham group ($+4.64\% \pm 12.91\%$). Mann Whitney test did not reveal any significant difference between the groups ($p=0.251$).

2.4.2 Short interval cortical inhibition (SICI)

SICI decrease of $60.45\% \pm 51\%$ and $9.68\% \pm 25\%$ from baseline in the active group and sham group respectively. SICI decrease significantly more in the active group compare to the sham group (Mann

Whitney test: $p= 0.003$). As SICI is the ratio of conditioned MEP to the non-conditioned MEP; a decrease of the SICI reflects enhanced inhibition (Figure 3).

2.4.3 Intra cortical Facilitation (ICF)

ICF decrease in the active group of $41.75\% \pm 41.06\%$ and remain roughly stable in the sham group ($0.37\% \pm 54.31\%$) but this difference was not statistically significant (Mann Whitney test $p= 0.132$). ICF being a ratio of the conditioned MEP to the non-conditioned MEP; ICF decrease implies diminished facilitation (Figure 4).

2.4.4 Cortical Silent Period (CSP)

CSP increase of $0.13\% \pm 24.30\%$ and $3.44\% \pm 33.1\%$ in the active and sham group respectively. Mann Whitney test did not reveal any significant difference between the groups ($p=0.408$).

2.5 Relationship between electrophysiological measurements and clinical outcomes

Because of the small sample we applied Spearman's correlations, considered more conservative and appropriate in order to decrease chance for type I error. Y-BOCS, GAF evolution and CGI at month 3, were correlated with neurophysiological measures.

In the active group, CGI-I at the last observation (M3) was correlated with SICI at baseline ($R=-0.663$; $p= 0.037$). A trend toward significance correlation was present between CGI-I and the evolution of SICI ($R=0.625$; $p=0.053$). No significant correlations between motor cortex excitability measures and clinical outcomes were found in the group that received sham.

3 DISCUSSION

The present study is the first parallel randomized controlled study exploring the safety and tolerability of tDCS in patients with SSRI-resistant OCD. The results indicated that tDCS targeting the left OCF and the right cerebellum had no better effects than sham stimulation for the primary study endpoint (YBOCS one month after sham or active tDCS). Amongst the different measures performed (Y-BOCS total scores, subscores, questionnaires, global assessment functional, clinician global inventory), only GAF showed a significant difference between the active and sham group. The repeated measurement of cortical excitability before and after active or sham tDCS indicated that cortical inhibition assessed by SICI was increased by active tDCS. Similarly, cortical facilitation measured by ICF tend to be reduced after active tDCS.

The population was carefully selected to be clinically stable, without major comorbidities including depression (MADRS < 30). Patients were on stable medication dosage for at least six weeks before inclusion and during the three months follow-up. Assessments were realized in accordance with European Medicines Agency Guidelines with OCD auto and hetero-evaluation (OCD-VAS and YBOCS), functional assessment (GAF, CGI) and a three months follow-up (42). A majority of subjects included in this study had severe (YBOCS score at inclusion of 29 and 29.5 for the active and sham group respectively) chronic (more than 20 years of illness duration) and resistant symptoms (mean resistance level above 5 corresponding to at least 3 selective serotonin reuptake inhibitor including clomipramine and a cognitive and behavioral therapy). The linear regression realized confirmed that resistance level was related to the obsessive and compulsive symptoms improvement at the end of the trial. In line with this hypothesis, the two responder patients had the lowest resistance level of the active group. Furthermore, we found that cortical excitability measures correlated with clinical global improvement (CGI-I) at the end of trial. Specifically, baseline motor cortex hyper-excitability (SICI at baseline) was correlated with improvement evaluated by clinicians three months after the tDCS trial. A tendency of SICI reduction to correlate with CGI-I at the end of the trial was also noticed. Hyper-excitability before treatment could therefore be a marker of response to tDCS. Reduction of SICI and ICF suggest a normalizing process because OCD patient's excitability is generally marked by facilitated excitability and defective inhibition process (23) (25). Decreasing the imbalance between direct and indirect pathway in the cortico-striato-thalamo-cortical network by OFC cathodal stimulation or/and anodal cerebellar stimulation could restore the excitation/inhibition balance in the neocortical cortex including the primary motor cortex. According to the universal cerebellar transform theory, similar cortical excitability downscaling by the cerebellum could occur in different areas (OFC, anterior cingulate cortex...) and networks involved in different functions (motor, cognitive or emotional). A similar effect on cortical excitability may be induced in other cortical areas like OFC but was not assessed in this study.

These excitability modifying effect was similar to what has been observed in healthy participants (43)(44) for anodal cerebellar stimulation. Though the discrepancy between significant reduction of hyper-excitability and non-significant clinical improvement in the active group could be interpreted in two ways. First, the excitability reduction in the active group could be unrelated to the therapeutic effect awaited. Second, the high resistance level of the population introduced other neurobiological or/and psychopathological resistance factor that blunted the clinical effect of excitability improvement.

A lack of statistical power can be a plausible explanation to explain observed negative findings, because the samples size was modest and improvement trends emerged in the active group. These negative results cannot be easily generalized to SSRI resistant OCD patients because our population showed a high level of resistance (above 7 according to Pallanti and Quercioli criteria (1)). The ideal parameters of tDCS is not established for treatment of OCD: dosage and electrodes placement (45) could therefore have been suboptimal in our study. We chose to use a treatment pattern that has proven efficiency in schizophrenia (46): two 20min daily sessions for one week, but recent data on other psychiatric diseases (depression, schizophrenia) favored longer treatment (>4 weeks in depression), higher intensity (3mA versus 2mA) and longer session (30min versus 20min). One can hypothesized that such higher tDCS dosage could be suitable to achieve remission in patients with OCD (34). Transcranial direct current stimulation dose, along with head anatomy, determines the resulting current flow (intensity and pattern) in the brain and in turn affects resulting neurophysiological and behavioral changes (47). An electric field distribution simulation of the used electrode montage in the current study made using SimNIBS 2.0.1 (48) showed a high electric density in the right cerebellum but the electric field in the prefrontal cortex was more pronounced in the Inferior Frontal Gyrus than in the orbito-frontal gyrus (Figure 5). The lack of clinical efficiency observed in the current study could thus be explained by an insufficient electric density field in the OFC area. Our montage is the first cerebellar tDCS montage used in OCD patients. The cerebellar involvement in OCD pathophysiology has gained increasing attention in the last years with large scale studies (6) (7) (8) (9) and meta-analysis (10) (11) showing bilateral enlargement, functional (12) (13) (14) (15) and structural hyper-connectivity (49) (50). However, specifying the nature of cerebellar dysfunction remained a daunting task. According to the embodied cognition theory, cognition, emotion is grounded in the sensorimotor system and share similar mode of processing. These might be extremely relevant in the cerebellar setting where sensori-motor, cognition and emotion share the same type of processing (Universal Cerebellar transform theory (51). Thereby, cerebellum and his connection with basal ganglia and cortical area may implemented habitual, non-flexible pattern of movement (rituals), cognitions and emotions (obsessions) (52). Cerebellum and its connection with basal ganglia loops is involved in the setting of habit (52) and could in this way contribute to the imbalance between goal-directed action and habit in OCD (53). Volume alteration has not been reported in children with OCD (10), suggesting that cerebellum enlargement could be an adaptive process of the OCD tendency to over rely on habitual rigid automatic stimulus-driven behaviors and cognitions.

Cortical excitability parameters are very variable and influenced by many factors (smoking, medication (54), muscle contraction , mental imagery (55)...). The variability in MEP amplitude from stimulus to stimulus, has been shown to be up to 200% for single-pulse stimulus (56). Various measures have been adopted to enhance reliability of electrophysiological measures. We used high

test stimulus intensity (120% RMT) which reduce variability (57), averaged the response of 10 measures and followed the International Federation of Clinical Neurophysiology (ICSF) guidelines (58). We acknowledge that assessing excitability bilaterally would have provided a more complete picture, according to the fact that asymmetry in cortical excitability has been reported in OCD (28). SICI assessment could be more reliable by using different inter-stimulus intervals (59).

tDCS with the cathode placed over the left OFC combined with the anode placed over the right cerebellum is a safe approach in patients with OCD but failed to confirm promising results observed in a previous open-label trial (36). Owing to the highly prevalent resistance in OCD, further controlled studies should be considered on tDCS in OCD. Particular attention should be paid to factors that can improve the clinical efficiency of tDCS. First, inducing activity during the stimulation in the neuronal networks targeted is of prime importance to obtain neurobiological and clinical effects because tDCS mostly works by enhancing neuroplasticity (60) and learning (61). Combining non-invasive brain stimulation with symptom provocation (62) (63) or cognitive behavioral therapy techniques could probably improve outcomes (64). Second, the amount of electric density reaching the targeted area is a critical factor to induce clinical effect. Using computational model for estimating cortical electric fields (65) and using high-definition tDCS (66) are tools that may help us to design more focused tDCS montage. Third, tDCS dosage could be insufficient in our study. Using a higher number of sessions on a longer period of time may be needed to obtain clinically significant response.

Acknowledgments

The authors thank Caroline Damasceno, Frederic Haesebaert, Philippe Vignaud for their help with the project. The study was supported by the “Conseil Scientifique de la Recherche” from CH le Vinatier.

References

1. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May;30(3):400–12.
2. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2004 Nov 15;132(1):69–79.
3. Fettes P, Schulze L, Downar J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness. *Front Syst Neurosci*. 2017;11:25.
4. van der Straten AL, Denys D, van Wingen GA. Impact of treatment on resting cerebral blood flow and metabolism in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 12;7(1):17464.
5. Piras F, Piras F, Chiapponi C, Girardi P, Caltagirone C, Spalletta G. Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2015 Jan;62:89–108.
6. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul;61(7):720–30.
7. Tobe RH, Bansal R, Xu D, Hao X, Liu J, Sanchez J, et al. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):479–87.
8. Real E, Labad J, Alonso P, Segalàs C, Jiménez-Murcia S, Bueno B, et al. Stressful life events at onset of obsessive-compulsive disorder are associated with a distinct clinical pattern. *Depress Anxiety*. 2011 May;28(5):367–76.
9. de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2014 Mar;171(3):340–9.

10. Hu X, Du M, Chen L, Li L, Zhou M, Zhang L, et al. Meta-analytic investigations of common and distinct grey matter alterations in youths and adults with obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jul;78:91–103.
11. Eng GK, Sim K, Chen S-HA. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 May;52:233–57.
12. Anticevic A, Hu S, Zhang S, Savic A, Billingslea E, Wasylink S, et al. Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr 15;75(8):595–605.
13. Tian L, Meng C, Jiang Y, Tang Q, Wang S, Xie X, et al. Abnormal functional connectivity of brain network hubs associated with symptom severity in treatment-naive patients with obsessive-compulsive disorder: A resting-state functional MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Apr 3;66:104–11.
14. Qiu L, Fu X, Wang S, Tang Q, Chen X, Cheng L, et al. Abnormal regional spontaneous neuronal activity associated with symptom severity in treatment-naive patients with obsessive-compulsive disorder revealed by resting-state functional MRI. *Neurosci Lett*. 2017 15;640:99–104.
15. Vaghi MM, Vértes PE, Kitzbichler MG, Apergis-Schoute AM, van der Flier FE, Fineberg NA, et al. Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biol Psychiatry*. 2017 15;81(8):708–17.
16. Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakao T, Nakatani E, Togao O, et al. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res*. 2008 Aug 30;163(3):236–47.
17. Wen S-L, Cheng M-H, Cheng M-F, Yue J-H, Wang H. Pharmacotherapy response and regional cerebral blood flow characteristics in patients with obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Funct* BBF. 2013;9:31.
18. Milad MR, Furtak SC, Greenberg JL, Keshaviah A, Im JJ, Falkenstein MJ, et al. Deficits in conditioned fear extinction in obsessive-compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jun;70(6):608–618; quiz 554.
19. Moon C-M, Jeong G-W. Associations of neurofunctional, morphometric and metabolic abnormalities with clinical symptom severity and recognition deficit in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2018;227:603–12.

20. Zuo C, Ma Y, Sun B, Peng S, Zhang H, Eidelberg D, et al. Metabolic imaging of bilateral anterior capsulotomy in refractory obsessive compulsive disorder: an FDG PET study. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Jun;33(6):880–7.
21. Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T, Nabeyama M, Togao O, Tomita M, et al. Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J Psychiatr Res*. 2010 Mar;44(4):193–200.
22. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 15;57(8):901–10.
23. Greenberg BD, Ziemann U, Corá-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):142–7.
24. Khedr EM, Elbeh KAM, Elserogy Y, Khalifa HE, Ahmed MA, Hafez MH, et al. Motor cortical excitability in obsessive-compulsive disorder: Transcranial magnetic stimulation study. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2016 Apr;46(2):135–43.
25. Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2012 Apr;37(5):1144–51.
26. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2012 May;123(5):858–82.
27. Hermsen AM, Haag A, Duddek C, Balkenhol K, Bugiel H, Bauer S, et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci*. 2016 Mar 15;362:209–16.
28. Mantovani A, Rossi S, Bassi BD, Simpson HB, Fallon BA, Lisanby SH. Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 30;210(3):1026–32.
29. Lusicic A, Schruers KR, Pallanti S, Castle DJ. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1721–36.

30. Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, Kaku CB, Guimarães FB, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J ECT*. 2016 Dec;32(4):262–6.
31. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2014 Nov;125(11):2150–206.
32. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *J ECT*. 2018;34(3):144–52.
33. Fonteneau C, Redoute J, Haesebaert F, Le Bars D, Costes N, Suaud-Chagny M-F, et al. Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2018 Jul 1;28(7):2636–46.
34. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):56–92.
35. Brunelin J, Mondino M, Bation R, Palm U, Saoud M, Poulet E. Transcranial Direct Current Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2018 Feb 24;8(2).
36. 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*. 2016 Feb 4;65:153–7.
37. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov;46(11):1012–6.
38. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1979 Apr;134:382–9.
39. Spielberger CD. *Manual for the State-trait anxiety inventory*. Consulting Psychologists Press; 1983.
40. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2011 Sep;14(8):1133–45.
41. Harquel S, Beynel L, Guyader N, Marendaz C, David O, Chauvin A. CortExTool: a toolbox for processing motor cortical excitability measurements by transcranial magnetic stimulation

[Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 15]. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01390016/document>

42. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products for the treatment of obsessive compulsive disorder. 2005.
43. Summers RLS, Chen M, Hatch A, Kimberley TJ. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Corticospinal Excitability During Motor Training. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:118.
44. Ates MP, Alaydin HC, Cengiz B. The effect of the anodal transcranial direct current stimulation over the cerebellum on the motor cortex excitability. *Brain Res Bull*. 2018 Jun;140:114–9.
45. 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*. 2015 Jul;12(4):381–91.
46. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny M-F, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012 Jul 1;169(7):719–24.
47. Truong DQ, Bikson M. Physics of Transcranial Direct Current Stimulation Devices and Their History. *J ECT*. 2018;34(3):137–43.
48. Thielscher A, Antunes A, Saturnino GB. Field modeling for transcranial magnetic stimulation: A useful tool to understand the physiological effects of TMS? In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2015. p. 222–5.
49. Lázaro L, Calvo A, Ortiz AG, Ortiz AE, Morer A, Moreno E, et al. Microstructural brain abnormalities and symptom dimensions in child and adolescent patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Depress Anxiety*. 2014 Dec;31(12):1007–17.
50. Hartmann T, Vandborg S, Rosenberg R, Sørensen L, Videbech P. Increased fractional anisotropy in cerebellum in obsessive-compulsive disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2016 Jun;28(3):141–8.
51. Guell X, Gabrieli JDE, Schmahmann JD. Embodied cognition and the cerebellum: Perspectives from the Dysmetria of Thought and the Universal Cerebellar Transform theories. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2018 Mar;100:140–8.
52. Watson P, van Wingen G, de Wit S. Conflicted between Goal-Directed and Habitual Control, an fMRI Investigation. *eNeuro*. 2018 Aug;5(4).

17

53. Gillan CM. Habits and goals in OCD. In: *Obsessive-compulsive disorder: Phenomenology, pathophysiology, and treatment*. New York, NY, US: Oxford University Press; 2017. p. 161–70.
54. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2015 Oct;126(10):1847–68.
55. Grosprêtre S, Ruffino C, Lebon F. Motor imagery and cortico-spinal excitability: A review. *Eur J Sport Sci*. 2016;16(3):317–24.
56. Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Dec;89(6):415–23.
57. Pellegrini M, Zoghi M, Jaberzadeh S. The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials. *Brain Res*. 2018 Sep 4;
58. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2015 Jun;126(6):1071–107.
59. Chen M, Lixandrão MC, Prudente CN, Summers RLS, Kimberley TJ. Short Interval Intracortical Inhibition Responses to Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Under Multiple Interstimulus Intervals and Conditioning Intensities. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc*. 2018 Jun;21(4):368–75.
60. Huang Y-Z, Lu M-K, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2017;128(11):2318–29.
61. Simonsmeier BA, Grabner RH, Hein J, Krenz U, Schneider M. Electrical brain stimulation (tES) improves learning more than performance: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jan;84:171–81.
62. Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygaël N, Zohar J, Dar R, Zangen A. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain Stimulat*. 2018 Feb;11(1):158–65.
63. FDA. Press Announcements - FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 18]. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm617244.htm>

64. Sathappan AV, Luber BM, Lisanby SH. The dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Oct 9;
65. Edwards D, Cortes M, Datta A, Minhas P, Wassermann EM, Bikson M. Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*. 2013 Jul 1;74:266–75.
66. Turski CA, Kessler-Jones A, Chow C, Hermann B, Hsu D, Jones J, et al. Extended Multiple-Field High-Definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is well tolerated and safe in healthy adults. *Restor Neurol Neurosci*. 2017;35(6):631–42.
67. Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Psychiatr Q*. 2018 Sep;89(3):645–65.

		Active tDCS (N=10)		Sham tDCS (N=11)	
		Mean (SD)		Mean (SD)	
Right-handed (%)		100		100	
Female (%)		80		36.4	
Age (years)		44.8 ± 19.9		41.2 ± 11.98	
Educational level (years)		12.4 ± 3.49		12.1 ± 2.51	
Age of onset (years)		23 ± 14.54		22.7 ± 13.7	
Duration of illness (years)		22.9 ± 16.91		19.4 ± 10.41	
Resistance level (1 to 10)		6.2 ± 2.5		5.18 ± 2.14	
Severity (YBOCS)		29 ± 9.75		29.5 ± 6.65	
Obsession YBOCS subscore		15 ± 2.61		15.36 ± 3.42	
Compulsion YBOCS subscore		14.1 ± 1.97		14.09 ± 3.75	
Severity (VAS)		6.92 ± 1.42		6.56 ± 1.94	
Insight (BABS)		6.1 ± 3.47		5.5 ± 3.24	
Depressive symptoms (MADRS)		13.3 ± 7.71		18.4 ± 5.3	
Anxiety (STAY YA)		47.6 ± 23.19		52.3 ± 8.47	
Clinical Global impression Severity (CGI-S)		6.1 ± 0.94		6.00 ± 0.85	
Global Assessment of Functioning (GAF)		42.3 ± 12.64		41.73 ± 13.44	
Patients on potentialisation (%)		30		36.4	
Main symptom dimension: contamination (%)		70		54.5	
Main symptom dimension: checking (%)		20		45.5	

Table 1 : demographic and clinical baseline characteristics of participants (*the active and sham groups did not differ significantly in demographics or baseline clinical ratings*)

	Active tDCS (N=10)				Sham tDCS (N=11)				ANOVA (time)	ANOVA (time*group)
	BASELINE	M0	M1	M3	BASELINE	M0	M1	M3		
YBOCS total	29.00 ± 4.55	27.50 ± 3.95	25.70 ± 3.56	25.90 ± 5.84	29.45 ± 6.65	30.00 ± 6.29	27.45 ± 6.52	28.27 ± 5.82	F(3,57) = 9.27, p = 0.011*	F(3,57) = 0.661, p = 0.53
responders (%)	0.00	10.00	20.00	0.00	0.00	0.00	9.09			
YBOCS obsession	15.00 ± 2.75	14.00 ± 2.98	13.50 ± 2.32	13.30 ± 3.23	15.36 ± 3.59	15.45 ± 3.27	14.55 ± 3.67	14.64 ± 2.46	F(3,57) = 3.2889, p = 0.032*	F(3,57) = 0.6979, p = 0.598
YBOCS compulsion	14.10 ± 2.08	13.30 ± 1.42	12.10 ± 1.85	12.50 ± 2.84	14.09 ± 3.94	14.55 ± 3.67	13.09 ± 3.67	13.64 ± 3.75	F(3,57) = 8.8893, p = 0.03*	F(3,57) = 0.640, p = 0.529
VAS	6.92 ± 1.50	6.29 ± 1.38	6.68 ± 2.04	6.40 ± 2.27	6.56 ± 2.03	6.59 ± 1.17	5.98 ± 1.76	6.29 ± 2.00	F(3,54) = 2.486, p = 0.693	F(3,54) = 0.779, p = 0.511
CGI-S	6.10 ± 0.99	6.00 ± 1.05	6.00 ± 1.05	5.20 ± 1.40	6.00 ± 0.89	5.45 ± 1.44	5.91 ± 0.83	5.82 ± 0.87	F(3,57) = 2.3089, p = 0.109	F(3,57) = 0.112, p = 0.712
MADRS	13.30 ± 6.95	11.00 ± 7.53	11.30 ± 6.72	13.50 ± 7.28	18.36 ± 5.30	19.00 ± 6.62	15.73 ± 6.92	15.73 ± 6.81	F(3,57) = 0.6939, p = 0.56	F(3,57) = 1.0599, p = 0.374
STAY YA	47.63 ± 18.07	45.90 ± 9.96	51.22 ± 14.29	49.30 ± 14.67	52.27 ± 8.47	46.00 ± 13.74	53.18 ± 11.32	53.45 ± 9.49	F(3,45) = 1.4599, p = 0.238	F(3,45) = 0.1279, p = 0.943
GAF	42.30 ± 13.33	43.20 ± 13.70	44.40 ± 13.53	47.20 ± 14.61	41.73 ± 14.10	40.27 ± 12.05	46.00 ± 12.32	40.64 ± 12.26	F(3,57) = 2.8629, p = 0.045*	F(3,57) = 3.2489, p = 0.028*

Table 2: Clinical outcomes (ANOVA with repeated measures) *: p < 0.05

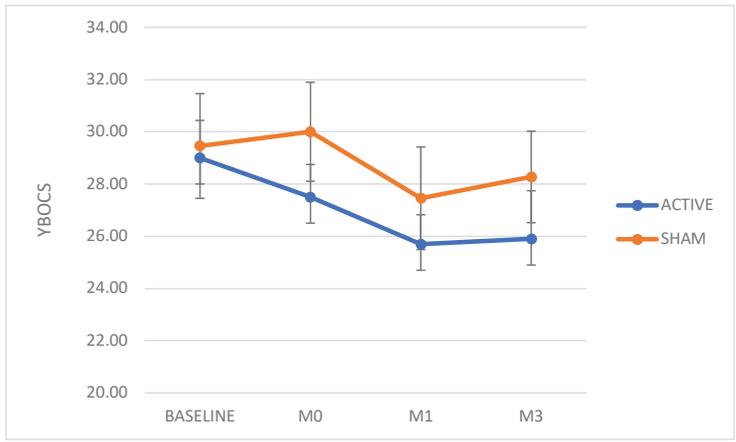


Fig. 1. Evolution of Y-BOCS scores Results are given as mean +/- SEM

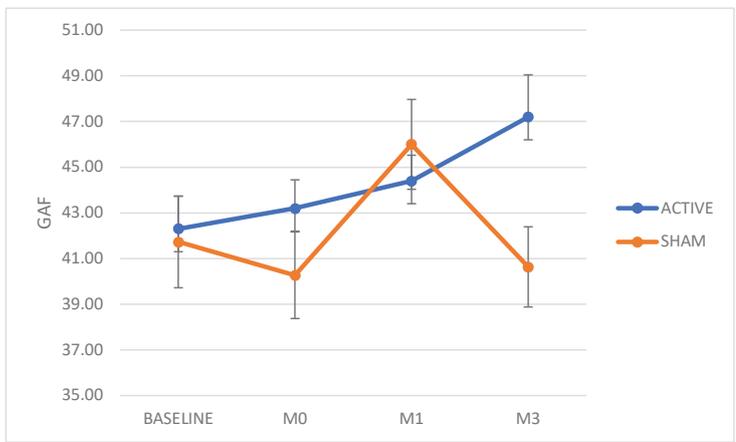


Figure 2. Evolution of GAF score. Results are given as mean +/- SEM

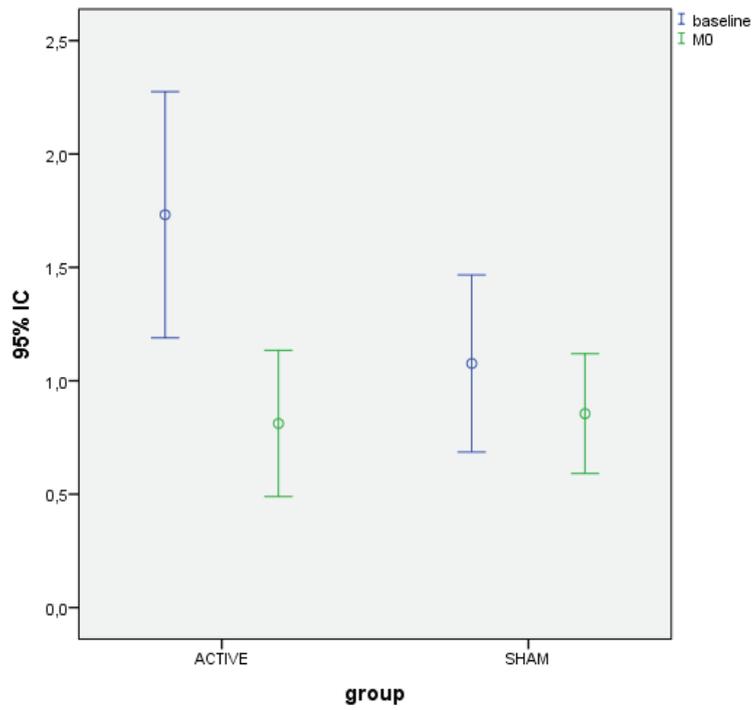


Figure 3. Short Interval Cortical inhibition (SICI) at baseline and after (M0) active or sham tDCS

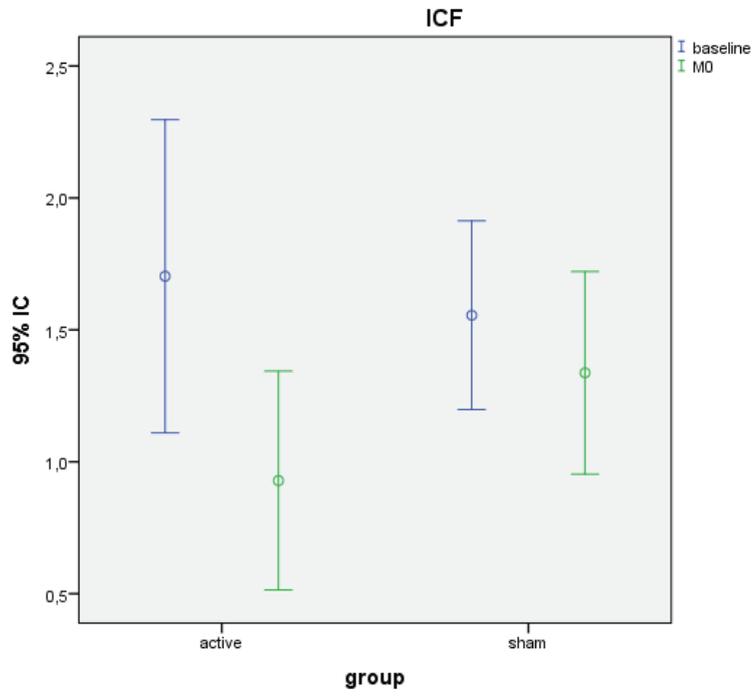


Figure 4. Intra Cortical Facilitation (ICF) at baseline and after (MO) active or sham tDCS

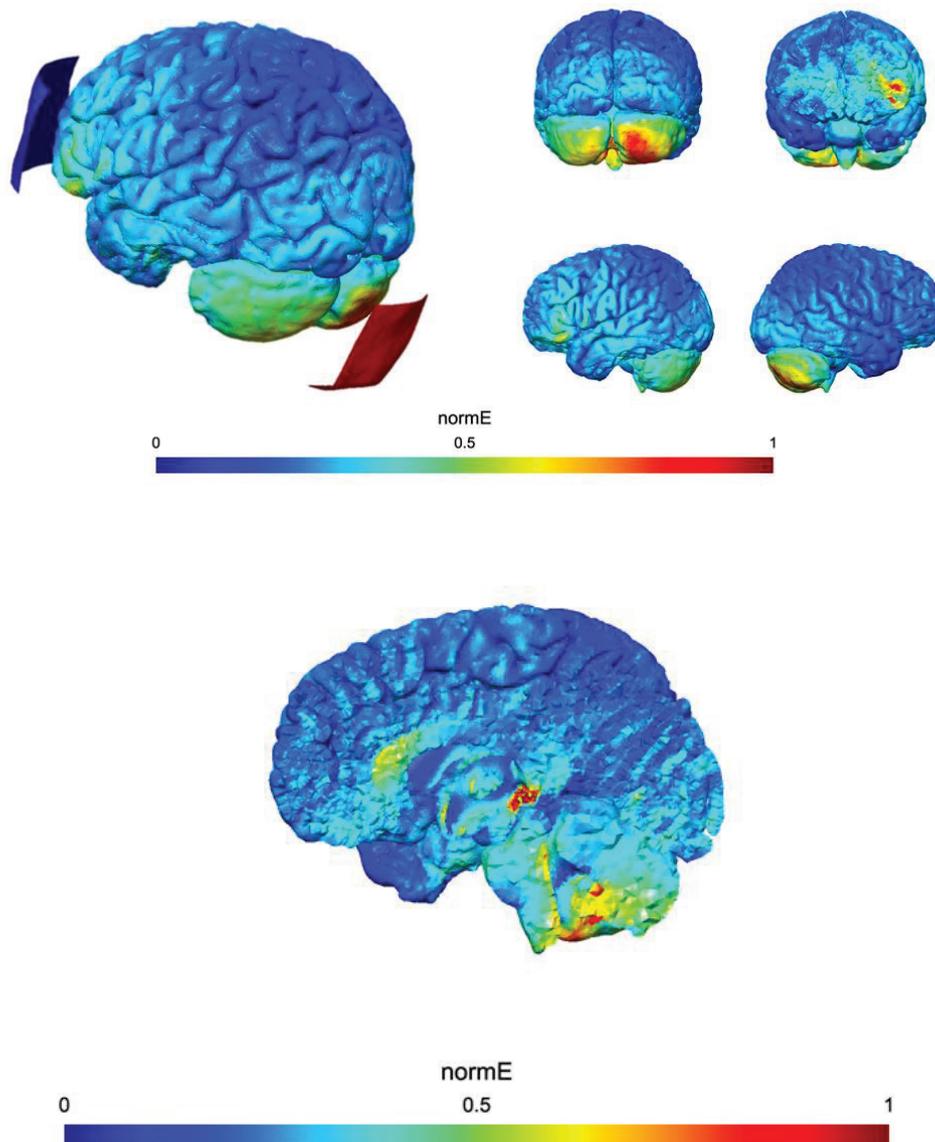


Figure 5. Results of the electric field distribution estimate for the tDCS montage with two 7 x 5 cm electrodes. The anode was placed over the right cerebellum (1 cm on the right and 3 cm below theinion) and the cathode over the left supra-orbital region (Fp1). The electric field strength is scaled from 0 (minimum: blue) to 1 mV/mm (maximum: red). Electric field simulation was performed with

25

SimNIBS 2.0.1 using the standard head model provided by the software and a current intensity of 2 mA.

ETUDE 3 Intérêt de la tDCS dans les
TOC résistants : étude contrôlée
randomisée versus placebo. Étude
neurophysiologique

.1.1.Objectifs de l'étude

.1.1.1. Objectif principal

L'objectif principal est de mettre en évidence l'effet des séances de tDCS sur les paramètres d'excitabilité corticale dès la fin des cinq jours de traitement.

.1.1.2. Objectifs secondaires

- Corrélation des modifications précoces avec les paramètres cliniques à trois mois (évolution du score YBOCS, évolution sur le plan fonctionnel (EGF), évolution évaluée par la CGI.
- Corrélation des paramètres initiaux avec les paramètres cliniques à trois mois (évolution du score YBOCS, évolution sur le plan fonctionnel (EGF), évolution évaluée par la CGI.

.1.2. Description de l'étude

.1.2.1. Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

Comparaison de l'évolution (mesure post-traitement – mesure pré-traitement) en % d'évolution par rapport à la mesure à pré-traitement

- des ratio SICI
- des ratio ICF
- des CSP (en ms)
- du seuil moteur au repos

L'excitabilité cérébrale du cortex moteur sera évaluée par rTMS : seuil moteur, cortical silent period (CSP), short intracortical inhibition (SICI), long intracortical inhibition (LICI) et intracortical facilitation (ICF) (procédure décrite dans (Richter et al. 2012)) avec localisation du seuil moteur par méthode manuelle.

Critères d'évaluation secondaires

Corrélation dans chaque groupe de l'évolution après – avant traitement (%) à :

évolution score YBOCS à M3

score CGI-I à M3

évolution score GAF à M3

.1.2.2. Description de la méthodologie de la recherche

.1.2.2.1. Évaluation électro physiologique

.1.2.2.2. Préalables

Une randomisation est effectuée déterminant par quelle séquence de stimulation le patient commencera (séquence X ou Y) afin d'éviter un effet ordre dans les résultats.

.1.2.2.3. Installation du patient

.1.2.2.3.1. Mise en place des électrodes

Enlever portables des poches des manipulateurs/patients/volontaires avant chaque installation

Installer les électrodes sur la main droite (envelopper les électrodes de papier aluminium) Figure 25:

- **Câble rouge**: 1^{ère} phalange sur la face interne de l'index dans l'axe du doigt
- **Câble noir** : au niveau de la pince, entre le pouce et l'index, dans le même axe que la 1^{ère} électrode=abducteur du pouce
- **Câble vert** : Dans le prolongement du pouce, électrode sur la tête radiale

Mettre les câbles après avoir installé les électrodes, le patient doit avoir la main détendue, paume vers le haut.

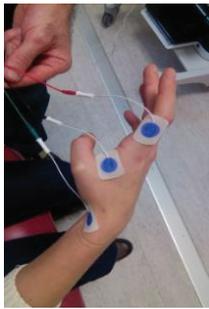


Figure 25. Installation des électrodes d'EMG sur le patient

.1.2.2.4. Détermination de la force motrice maximale (en préparation de la mesure de la CSP)

ouvrir logiciel Logger Pro

Placer le dynamomètre dans la main droite entre le pouce et l'index

Puis demander au patient de serrer le plus fort possible

Faire 3-4 essais avec le dynamomètre pour obtenir une courbe de recueil de qualité.

Se mettre sur le pic et prendre la valeur en Newton (ex : 70N)

Cliquer sur la jauge (encart gris) ; option cadran à aiguille (gauche =0 ; droite = maximum du patient)

Agrandir la jauge « Force(N) »

Contraction musculaire = 20% du maximum du patient (ex : ici 17N)

Entraîner le patient à atteindre la zone des 20% grâce à la jauge

.1.2.2.5. *Déroulement de la mesure*

Ces mesures ont été réalisées par un appareil de stimulation magnétique transcrânienne (MagVenture MagPro X100, Tonica, Farum, Denmark) équipé d'une bobine en « huit » (MagVenture C-B60 butterfly coil with power control, Tonica, Farum, Denmark).

Le patient était confortablement installé dans un fauteuil avec appui tête pendant la procédure. Un électromyogramme de surface était recueilli au niveau du muscle *abductor pollicis brevis* droit à l'aide d'électrodes de surface pré-gélifiées et du système Dantec Keypoint portable system (Dantec Dynamics, Bristol, UK).

La bobine de stimulation a été positionnée de façon tangentielle au scalp 5 cm à gauche du vertex sur la ligne inter auriculaire avec un angle de 45° par rapport à la ligne médiane. Ce positionnement et cette orientation permettant une activation optimale de l'aire motrice primaire (M1). Pour chaque patient, le site optimal de stimulation (« hotspot »), produisant les plus grandes amplitudes de PEM, était ensuite défini par des déplacements de 1cm autour du site théorique de l'aire motrice primaire (M1). La position optimale de la bobine était notée sur un bonnet afin de conserver un site de stimulation identique durant les mesures successives.

Le seuil moteur de repos était défini par l'intensité de stimulation minimale permettant d'obtenir un potentiel évoqué moteur d'au moins 50 µV pour au moins 5 sur 10 stimulations. Il est déterminé par la méthode relative qui consiste à débiter à 35% puis augmenter de 5 en 5 % jusqu'à obtenir 5PEM /10 supérieur à 50µV puis descendre par 1% jusqu'à obtenir 5 PEM/10 inférieur à 50µV . Le seuil moteur sera déterminée par l'intensité obtenue +1% .

La séquence de mesure est ensuite réalisée avec un contrôle en temps réel de la qualité des recueils des potentiels évoqués moteurs.

La mesure de la période de silence cortical (cortical silent period (CSP)) était réalisée par une série de 10 stimulations à 120% du seuil moteur alors que le sujet réalisait une contraction musculaire tonique modérée (20% de contraction maximale contrôlée par un dynamomètre).

Les autres mesures d'excitabilités étaient obtenues par l'application d'une paire de stimulations : une stimulation conditionnante à 80% du seuil moteur suivie d'une stimulation test à

120% du seuil moteur. Un intervalle inter-stimulus de 3 ms permettait le recueil de la SICI, un écart de 12 ms celui de l'ICF. 10 mesures ont été réalisées pour chaque intervalle, l'ordre de passation était aléatoire pour éliminer un effet de l'ordre de réalisation des mesures.

.1.2.2.6. Analyse des données

.1.2.2.6.1. Prétraitement

Les données étaient analysées « offline » après importation dans le programme CortExTool (Grenoble, France) un logiciel d'aide au traitement du signal dans l'excitabilité corticale implémentée sous MatlaB R2014 (Harquel et al. 2016). Les données EMG étaient ensuite contrôlées visuellement pour chaque patient après la réalisation d'un algorithme de dépistage automatisé des potentiels évoqués moteurs pour édition si nécessaire. La CSP était déterminée manuellement en sélectionnant le début du potentiel évoqué moteur jusqu'au retour d'une activité musculaire volontaire. Lorsqu'il semblait exister deux périodes de silence, nous avons utilisé les critères consensuels qui considèrent que la période de silence se termine lorsque l'activité musculaire atteint ou dépasse l'activité musculaire de départ pendant au moins 50ms (Groppa et al. 2012).

.1.2.2.6.2. Définition des variables

La CSP était définie comme la durée moyenne (en ms) mesurée entre le début du potentiel évoqué moteur jusqu'à la reprise d'une activité EMG volontaire. Une diminution du temps de CSP correspondait à une augmentation de l'inhibition corticale.

L'amplitude (en mV) du potentiel évoqué moteur correspondait à l'amplitude pic-à-pic des potentiels obtenus. Les résultats ont été exprimés en rapport d'amplitude des potentiels évoqués moteur conditionnés après stimulation paired pulse sur l'amplitude des potentiels évoqués moteur après stimulation test: *PEM conditionné/PEM contrôle*.

L'ICF était obtenue par le rapport *PEM conditionné/PEM contrôle* pour les intervalles inter-stimulus de 12 ms. Une augmentation du rapport correspondait à une augmentation de l'ICF et reflétait une augmentation de la facilitation corticale.

La SICI était obtenue par le rapport *PEM conditionné /PEM contrôle* pour les intervalles inter-stimulus de 3 ms Une diminution du rapport correspondait à une augmentation de la SICI.

.1.3.Article

Cette étude ancillaire de l'étude 2 est en cours de soumission dans une revue internationale à comité de lecture. Le manuscrit a été présenté dans le chapitre précédent « étude 2 ».

DISCUSSION

tDCS dans les TOC résistants : faisabilité
et intérêt clinique

.1.1.Synthèse des résultats

Nous avons donc proposé dans nos travaux d'envisager l'utilisation de la tDCS dans les TOC résistants, situation clinique qui constitue un réel enjeu de santé publique de par sa fréquence et son impact fonctionnel.

Nous avons fait l'hypothèse que 10 séances de 20min de tDCS avec stimulation anodique du cervelet droit et stimulation cathodique du COF gauche avec une intensité de 2 mA pourrait constituer une alternative thérapeutique intéressante dans le cas des TOC résistants. Nous avons utilisé ce protocole, choisi du fait de son excellente tolérance, dans deux études :

- une étude ouverte qui nous a permis d'observer une efficacité significative avec 3 patients répondeurs (diminution > 35% du score de la YBOCS) et 2 patients répondeurs partiels (amélioration entre 25 et 35% du score de la YBOCS) sur 8 patients traités. L'amélioration était maintenue jusqu'à 3 mois et s'élevait en moyenne à 26.4% sur la YBOCS.
- une étude randomisée contrôlée qui n'a pas confirmé les résultats de la première étude. En effet, une diminution de la YBOCS supérieur à 25% (critère de définition des répondeurs) n'a été observée que chez deux patients sur dix dans le groupe actif. L'amélioration moyenne à 3 mois dans le groupe actif n'était que de 11.37% et sans différence significative avec celle observée dans le groupe placebo.

Nous pouvons confirmer la faisabilité d'un traitement par tDCS dans les TOC résistants car aucun patient n'a présenté de problèmes de tolérance grave et tous les patients ont pu réaliser les 10 séances de traitement.

Ces résultats ne permettent pas de confirmer l'efficacité de ce protocole de tDCS chez les patients présentant un TOC résistant à au moins un ISRS.

.1.2. Validité des résultats

La première limite de notre étude vient de la faiblesse de l'échantillon recruté. Il pourrait s'agir d'une erreur de type β (faux négatif) par manque d'effectif. Devant l'absence d'étude en tDCS, notre calcul d'effectif original était basé sur les données des études TMS ciblant le COF de Ruffini et collaborateurs (Ruffini et al. 2009). Cette étude rapporte un mois après le traitement une amélioration dans le groupe actif de $19.223\% \pm 7.357\%$ du score YBOCS contre $3.363\% \pm 21,634\%$ dans le groupe placebo (écart type global $20,27\%$). Le calcul d'effectif avec une anticipation de 10% de patients perdus de vue, une puissance de 80%, et un risque alpha à 5% donnait un effectif de 46 patients au total. Nous n'avons hélas pas pu atteindre cet effectif. Nous avons en effet rencontré des difficultés pour mener à bien le recrutement escompté en raison entre autres de la multiplication au niveau national et régional des protocoles de recherche sur les techniques de neurostimulation non-invasive dans les TOC. Certains centres ont commencé au cours des dernières années à proposer aux patients présentant des TOC des traitements par rTMS en dehors de protocoles de recherche. Les inclusions ont aussi été limitées par la difficulté pour des personnes exerçant une activité professionnelle à pouvoir se rendre disponible pour le protocole qui nécessitait une présence sur l'hôpital importante pendant au moins 5 jours consécutifs ; plusieurs patients ont pu mettre en avant cette difficulté. L'investigateur principal et l'auteur a au cours des travaux quitté le centre hospitalier du Vinatier rendant sa disponibilité pour effectuer les inclusions plus limitées. Nous avons pu ensuite refaire le calcul des effectifs en se basant sur les données de notre étude préliminaire en ouvert qui montrait une amélioration à un mois de $21.38\% \pm 14.05\%$ dont le résultat avec une puissance à 80% et un risque alpha à 5% et une prise en compte de 10% de perdus de vue donnait 22 patients, soit un effectif proche de celui effectivement recruté.

Outre la faiblesse de la taille de l'échantillon, l'absence d'efficacité statistiquement significative dans l'étude contrôlée pourrait s'expliquer en théorie par plusieurs points :

- L'existence de facteurs confondants :
 - Sociodémographiques : Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe actif et le groupe placebo aussi bien pour l'âge que le sexe.
 - Caractéristiques cliniques du TOC : les niveaux de sévérité, les thématiques, le degré d'insight, le niveau d'anxiété étaient mesurés par des outils psychométriques

standardisées validées qui n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes.

- L'existence de comorbidités : la pathologie dépressive sévère était un critère de non-inclusion permettant de contrôler ce facteur confondant potentiel très important dans les TOC.
 - Le traitement pharmacologique : Le traitement était contrôlé en s'assurant que le traitement était stable depuis au moins 6 semaines. La résistance était soigneusement évaluée en particulier sur les critères de durée et de posologie (12 semaines dont 6 au moins à dose maximum recommandée dans l'AMM ou à dose maximum tolérée). Ces mesures permettent de limiter le risque d'observer au cours du protocole l'effet d'un traitement introduit au préalable
- L'existence de biais :
 - Le biais d'attrition : Le taux de suivi a cependant été particulièrement bon avec aucun patient perdu de vue. Les patients bénéficiaient avant inclusion d'une information détaillée et répétée basée sur des documents écrits permettant un consentement pleinement éclairé à la participation aux protocoles.
 - Le biais de recrutement : Il semble exister de possibles biais de recrutement liés aux dispositifs de recrutement (centre de soins de recours au sein d'un centre hospitalo-universitaire) avec un recrutement biaisé en faveur de patients à haut niveau de résistance comme l'atteste le niveau de résistance de la population recrutée qui est largement supérieur (5.67 selon les critères de Pallanti et collaborateurs) au niveau de résistance minimum nécessaire à l'inclusion (1 selon les critères de Pallanti et collaborateurs). De plus, ce biais a peut-être été renforcé par la nécessité pour les patients d'être disponibles une semaine entière pour la réalisation du protocole, ce qui a pu constituer un obstacle chez les patients ayant une activité professionnelle.

Les outils de mesure utilisés comprenaient une hétéro-évaluation standardisée et consensuelle (YBOCS), une auto-évaluation de la sévérité des TOC par EVA et une mesure de l'impact

fonctionnel par EGF et CGI comme demandé par l'agence européenne du médicament dans les recommandations sur les essais cliniques thérapeutiques dans les TOC (European Medicines Agency 2005). Le suivi était maintenu sur une période de 3 mois comme recommandé par l'EMA et conformément aux données sur l'effet de la rTMS ou des traitements médicamenteux qui montrent une majoration possible de l'effet jusqu'à 12 semaines. Ces outils ont fait leur preuve d'une excellente fiabilité dans ce contexte. Néanmoins, on ne peut exclure que les outils de mesure utilisés puissent ne pas être assez sensibles pour mesurer un effet clinique présent. En particulier, l'échelle YBOCS peut montrer certaines limites de sensibilité au changement pour les patients les plus sévères avec un effet « plafond » avec perte de sensibilité aux changements pour les patients les plus sévères. Cette limite a donné lieu à la mise au point d'une version actualisée (II) qui n'est hélas pas encore validée en langue française (W K Goodman et al. 1989). Une étude de validation de cette version pourrait donc être fortement utile pour de prochaines études thérapeutiques.

Enfin, le design utilisé par étude randomisée contrôlée en parallèle est le format d'étude recommandé pour l'évaluation des thérapeutiques de potentialisation dans les TOC résistants. Il faut souligner sur ce point qu'aucune étude n'avait été encore réalisée sur un design parallèle randomisé contrôlé sur l'intérêt de la tDCS dans les TOC. Il a été démontré que les attentes sont plus fortes dans une étude ouverte qu'une étude randomisée ce qui expliquerait que l'effet d'un traitement soit plus fort dans une étude ouverte que dans une étude randomisée (Rutherford et al. 2017).

.1.3.Mise en perspective avec la littérature

A ce jour, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée de l'utilisation de la tDCS dans les TOC. Les résultats portant sur des séries de cas de plus de dix patients sont peu nombreux. Une série de cas a étudié l'impact de 20 séances de 2mA durant 20 min au niveau de la SMA avec l'électrode de référence placée au niveau du deltoïde droit. Les 10 premières séances étaient réalisées avec l'anode au niveau de la SMA et les 10 suivantes avec la cathode au niveau de la SMA. Les auteurs ont mis en évidence qu'une stimulation cathodique permettait une amélioration de 30% à la Y BOC à la fin du traitement (D'Urso et al. 2015). La même équipe a poursuivi leur investigations avec une étude randomisée en crossover partielle (les patients s'aggravant changeaient de bras) sur 12 patients qui semblent montrer une efficacité pour les patients recevant une stimulation cathodique sur la SMA (D'Urso et al. 2016). Heit et collaborateurs ont réalisé une étude en ouvert incluant 12 patients présentant un TOC résistant étudiant l'impact de 20 séances de tDCS a 2mA durant 20min réparties sur 2 semaines (Heit 2013). L'anode était placée en regard de DLPFC droit et la cathode au niveau du COF gauche. Il n'a pas été retrouvé d'amélioration clinique significative après traitement ni à 1 et 2 mois. Une étude portant sur 12 patients a appliqué une séance de 20min à 2mA avec trois conditions (anode/cathode/placebo) pour évaluer l'effet immédiat sur l'anxiété lors d'une tâche d'exposition (Todder et al. 2017) ; seule la cathode permettait une diminution de l'anxiété liée aux obsessions. Une étude sur 42 patients en ouvert avec un ciblage par 3 paires d'électrode, 15 séances, rapporte des améliorations très importantes (plus de 80%) (Najafi et al. 2017) mais cette étude n'avait pas été déclarée au préalable sur le site clinicaltrials.com.

Les études rTMS n'ont jamais ciblé le cervelet et la cible COF a été peu étudiée en rTMS du fait de sa situation en profondeur par rapport au scalp ce qui rend cette région difficile à atteindre avec la rTMS. Les résultats sont très modestes. En 2009 Ruffini et collaborateurs ont étudié l'impact de 15 séances de rTMS basse fréquence à 80% du seuil moteur active ou placebo au niveau du COF gauche. Ils ont mis en évidence de manière significative une diminution de 19.7 % immédiatement après rTMS et 14.7% à 3 mois contre une diminution de 6.7% et 5.7% pour le bras placebo respectivement (Ruffini et al. 2009). Nauczyciel ont réalisé une étude en double aveugle en utilisant une bobine « double cône » permettant d'atteindre des zones plus profondes et n'ont pas montré de différence significative entre le traitement actif et placebo à 1 mois (Nauczyciel et al. 2014). Les

auteurs ont cependant mis en évidence en TEP une diminution de l'activité du COF droit corrélée à l'amélioration clinique ce qui confirme les possibilités de moduler cette structure en rTMS (Nauzyciel et al. 2014). De façon anecdotique, nous pouvons rapporter une publication ancienne qui rapportaient l'efficacité dans une étude ouverte de faible qualité méthodologique de l'implantation d'électrode de stimulation en surface du cortex cérébelleux (Heath, Llewellyn, et Rouchell 1980) dans une série de patients présentant des troubles psycho-comportementaux hétérogènes parmi lesquels figuraient quatre patients avec dépression chronique sévère résistante et TOC et une patiente avec une anorexie extrêmement sévère avec des TOC. L'ensemble des patients aurait présenté une évolution favorable mais aucune échelle psychométrique n'était réalisée.

.1.4. Quelles perspectives d'optimisation de l'usage de la tDCS dans les TOC résistants

Devant l'absence de confirmation de l'efficacité, nous nous sommes interrogés sur la pertinence des paramètres de traitement choisis et le profil de la population recrutée.

.1.4.1. « Dose » de tDCS

La « dose » de tDCS est déterminée par plusieurs paramètres (Truong et Bikson 2018) : forme des électrodes, qualité de la conduction entre l'électrode et la peau (effet des cheveux et de la transpiration), anatomie du crâne du sujet, intensité du courant, durée du courant, positionnement de l'électrode de retour, activité cérébrale au moment de la stimulation, fréquence et durée des séances. L'augmentation de l'intensité du courant ne semble pas produire une augmentation d'effet linéaire (Esmailpour et al. 2018). La transmission du courant de l'électrode jusqu'au cerveau dépend de l'épaisseur des cheveux, de la transpiration ; une importante épaisseur de cheveux nécessitant souvent l'ajout d'une quantité importante de sérum salé peut entraîner une moindre focalisation du courant qui va diffuser au sein du sérum physiologique (Woods et al. 2016) ; cela pourrait être un facteur de perte d'efficacité clinique du traitement. La relation durée/effet de la tDCS n'est pas linéaire : l'augmentation de la durée des séances ne semble pas forcément induire un effet plus puissant ou durable (Giordano et al. 2017). La relation dose/effet de la tDCS est cependant en réalité mal connue car les protocoles ont souvent été réalisés avec une ou deux durées différentes seulement (20-30min) et une seule intensité utilisée le plus souvent à 2mA. On note cependant que l'évolution des protocoles de traitement de la dépression par exemple vont dans le sens d'un passage de 20 à 30min et une augmentation des séances (15 séances suivi de une séance par semaine pendant 7 semaines par exemple pour l'étude ELECT-TDCS (Brunoni, Andre R. et Moffa, Adriano, s. d.)(Brunoni, Andre R. et al. 2017) (Moffa et al. 2017)). Dans la dépression, la « dose » de tDCS serait associée à une réponse favorable mais la méthode de calcul de cette dose (basée sur le nombre de sessions, la durée, l'intensité) n'est pas consensuelle et ne précise pas quel paramètre modifie le plus l'efficacité du protocole (André R. Brunoni et al. 2016). Des modèles animaux montrent que la répétition des séances à court terme peut augmenter la durée de l'effet induit par la tDCS. Il n'est par contre pas établi quel serait l'espacement idéal (des données chez l'animal indiquent qu'un espacement de 20 minutes augmentent davantage les effets qu'un

espacement de 3min mais qu'un espacement de 24h n'augmente probablement pas l'effet) (Goldsworthy, Pitcher, et Ridding 2015). Les recommandations de sécurité imposent néanmoins par prudence pour l'instant un espacement d'au moins trois heures entre les séances. La simulation de diffusion du courant avec le positionnement utilisé des électrodes montre contrairement à notre attente une diffusion finalement faible au niveau du COF () et une diffusion plus marquée au niveau du gyrus inférieur frontal gauche. Un travail étudiant les différents montages envisageables a proposé un montage optimal pour stimuler les COF avec anode à droite en regard sur CDLPF (F4) et cathode à gauche en face du COF (FP1, FP3) (Senço et al. 2015).

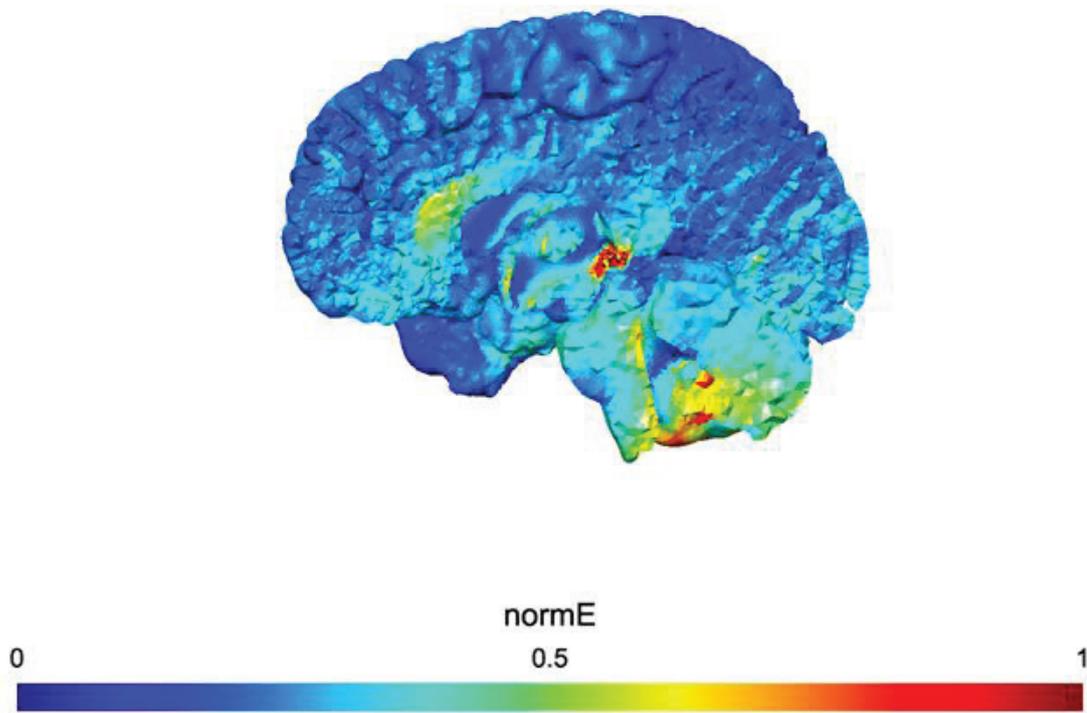
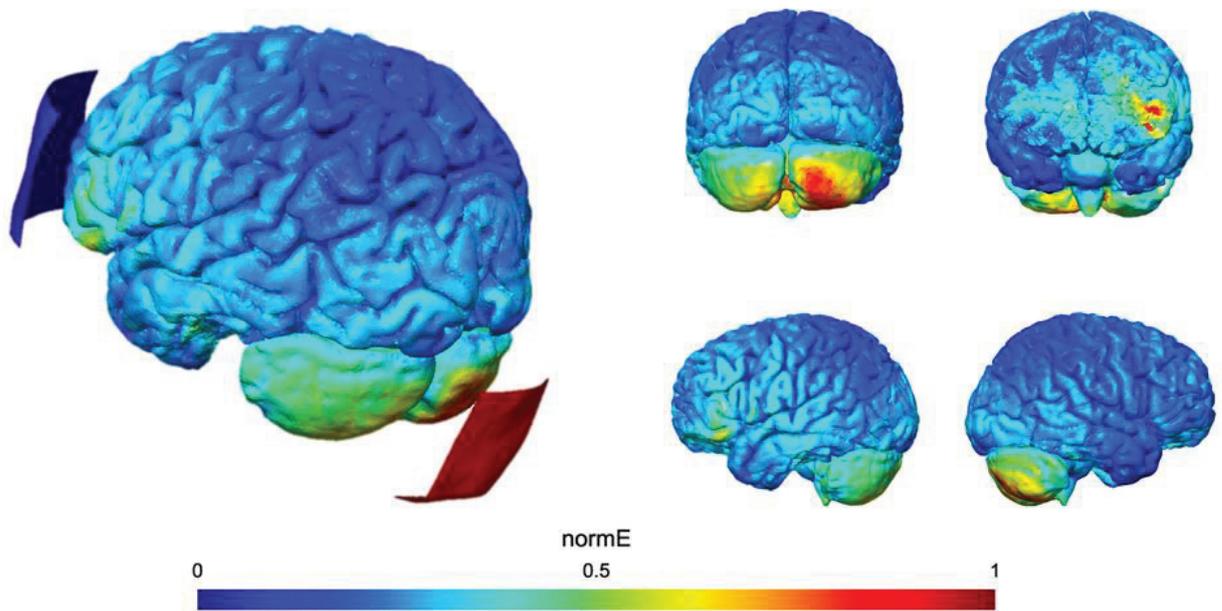


Figure 26. Simulation de la diffusion du courant électrique. L'intensité du courant électrique est représentée par un gradient allant de 0 (bleue) à 1 (rouge). Simulation réalisée par SimNIBS 2.0.1.

.1.4.2. Activité cérébrale du sujet au cours des séances de tDCS

L'activité cérébrale au moment de la stimulation a probablement un effet très important sur l'effet final de la stimulation. Pour réduire les variabilités interindividuelles, il apparaît important de standardiser l'activité du patient pendant les séances ou de provoquer des symptômes afin d'activer les circuits neuronaux à moduler (en particulier le COF par exemple). Dans nos travaux, nous demandons au patient de ne penser à rien de particulier au moment de la séance de tDCS. Les travaux les plus prometteurs en rTMS reposent sur une tâche d'activation des symptômes pendant la réalisation des séances (Carmi et al. 2018), montrant l'impact probable de l'activation des réseaux neuronaux impliqués dans les symptômes au moment de la stimulation. L'intérêt de l'association entre techniques de neuro-modulations et techniques psychothérapeutiques est également suggéré dans la dépression (Donse et al. 2018). Cet aspect est probablement à mettre en lien avec les effets neurobiologiques de la tDCS qui semblent promouvoir les apprentissages par ces effets sur les mécanismes de LTP et LTD, les facteurs de croissances neuronaux (BDNF...). Une méta-analyse récente montre que l'amélioration des performances cognitives est beaucoup plus importante lorsque le traitement est appliqué à la phase d'apprentissage ($d=0.72$) que lors de la phase de réalisation de la tâche d'évaluation des performances ($d=0.207$) (Simonsmeier et al. 2018).

.1.4.3. Choix de la cible anatomique

Le choix de la cible thérapeutique est une question complexe dans les TOC car ils existent de nombreuses zones impliquées dans la physiopathologie. Probablement, il est plus pertinent de concevoir la physiopathologie du TOC comme un dysfonctionnement de réseaux cérébraux. Il est difficile de savoir comment moduler ses réseaux de façon spécifique et par quelles cibles du réseau la neuro-modulation pourrait opérer. De nombreuses zones impliquées dans la physiopathologie sont situées en profondeur (ganglions de la base) et sont difficiles à cibler avec une forte intensité de courant.

La latéralisation des cibles est un point très peu discuté car il n'y a pas dans les TOC, contrairement par exemple à la dépression, de latéralisation franche des anomalies. Le choix de la cible

cérébelleuse droit dans notre étude par exemple repose principalement sur les données d'une seule étude (Nabeyama et al. 2008).

La cible orbito-frontal n'a pas donné les résultats attendus en rTMS au vu de son rôle prédominant dans la physiopathologie (Zhou et al. 2017). Probablement que les études en TMS n'ont pas une action assez profonde pour atteindre le COF même si l'étude de Nauszyciel et collaborateurs montrent des modifications de l'activation du COF avec une bobine en huit avec une pénétration plus profonde des ondes magnétiques (Nauszyciel et al. 2014). Plusieurs cas de patients traités par des stimulations cathodiques sur le COF droite (Hazari et al. 2016) (Dinn et al. 2016) ou gauche (Mondino et al. 2015) (Alizadeh Goradel et al. 2016) ont été rapportés avec des effets positifs mais il s'agissait d'observation de cas à l'exception d'une série de 46 cas traités en ouvert

Le choix d'une stimulation cérébelleuse est une des innovations les plus marquantes de l'approche proposée. Les données concernant le cervelet dans les TOC montrant des anomalies structurales, et des perturbations de la connectivité de façon robuste (Pujol et al. 2004) (Tobe et al. 2010) (Real et al. 2011) (de Wit et al. 2014) (Hu et al. 2017) (Eng, Sim, et Chen 2015). Ces anomalies ne sont peut-être pas présentes au stade précoce de la pathologie et pourraient cependant représenter des adaptations secondaires aux processus pathologiques. Les données d'imagerie d'activation fonctionnelle (PET, IRMf) sont plus contrastées sur le sens de l'anomalie avec des études témoignant d'une hypo-activation d'autres d'une hyper-activation. Ces résultats contradictoires en apparences sont probablement liés aux tâches effectuées au moment de la réalisation de l'imagerie avec une hypoactivité dans plusieurs tâches cognitives (Eng, Sim, et Chen 2015) et une activation probable lors de la provocation de symptômes (Sanematsu et al. 2010).

Dans la perspective de la cognition incarnée, qui stipule que les mécanismes cognitifs, émotionnels et sensori-moteurs partagent des modes similaires de traitement et régulation (Varela et Rosch 1993) ; la théorie UCT (Universal Cerebellar Transformation) suggère que les mêmes mécanismes qui régulent le mouvement au niveau du cervelet existent pour les fonctions cognitives, et émotionnelles. En effet, le cervelet possède un très grand nombre de connexions avec les régions corticales et du tronc impliquées dans tous type de fonctions. Les lésions du cervelet peuvent impacter les fonctions cognitives, émotionnelles et motrices avec des anomalies similaires à ces différents niveaux : conservation des fonctions de base et perturbation des capacités de régulation

(trouble métalinguistiques, dysrégulation émotionnelle...). La structure cytoarchitecturale du cervelet est uniforme dans ces différents sous-territoires moteur, cognitif ou émotionnel laissant penser à une organisation fonctionnelle similaire.

La fonction du cervelet serait de réguler et d'optimiser de façon rapide les processus en cours en fonction de l'environnement de façon inconsciente. Le cervelet aurait un rôle de régulateur afin d'améliorer et d'automatiser les performances motrices ou cognitives en termes de rapidité d'exécution, de précision et de fiabilité en contrôlant l'adéquation des résultats aux objectifs visés (Figure 28). Le cervelet constituerait un modèle interne prédictif du processus en cours en l'ajustant en fonction des erreurs constatés sous forme de micro-complexes organisés autour des cellules de Purkinje (Koziol et al. 2014) (D'Angelo et al. 2016) (Ramnani 2014). Ce modèle interne se constitue via l'émission d'une copie efférente de la commande émise en parallèle vers le cervelet qui va informer le modèle interne (modèle forward). Le cervelet recevrait en particulier des aires sensorielles des afférences via les fibres grimpanes l'informant du résultat de l'action. Le cervelet permettrait la formation de processus automatisés, implicites, peu dispendieux en termes d'utilisation des circuits neuronaux. Ce processus de transformation rendrait l'action (ou la pensée ou l'émotion) progressivement détachée du but (routinière). Ainsi, il existerait une interrelation entre trois mode d'apprentissage : au niveau cortical : un apprentissage non-supervisée (reposant sur la plasticité cérébrale), au niveau des ganglions de la base : un apprentissage basée sur la récompense (conditionnement instrumental), au niveau du cervelet : un apprentissage supervisé basé sur la correction de l'erreur (Figure 27) (Figure 28) (Doya 2000).

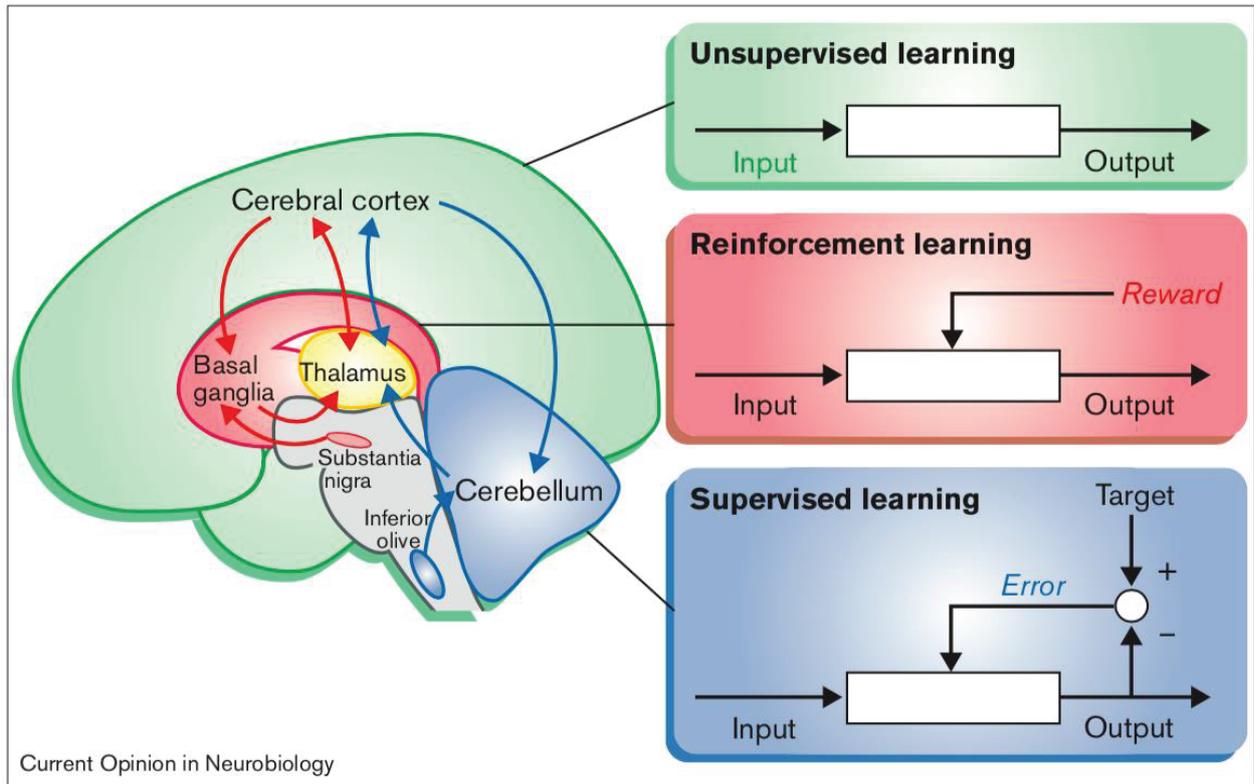


Figure 27 Spécialisation en terme de mode d'apprentissage d'après (Doya 2000)

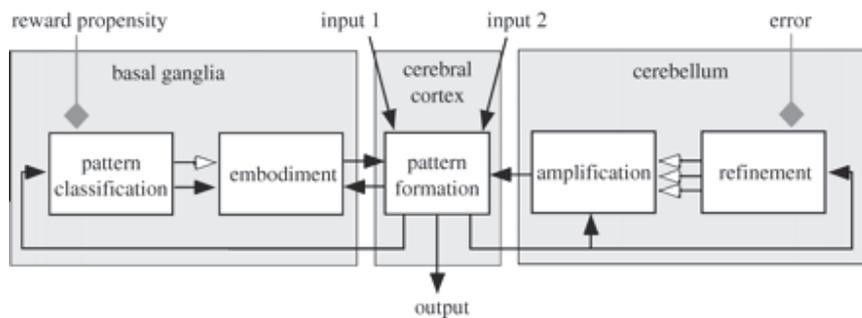


Figure 28 Le cortex permet l'automatisation des mouvements (pour gagner en rapidité en efficacité) par des phénomènes d'apprentissage conditionné ». Le cervelet supervise les actions et la précisons lors d'un apprentissage supervisé d'après (Houk et al. 2007)

1.4.4. Facteurs prédictifs de réponse

Afin de tenter de repérer d'éventuels facteurs prédictifs de réponse, nous avons répertorié l'ensemble des patients des deux études ayant reçu un traitement actif (étude ouverte et groupe actif) (Tableau 11). Au total 5 patients ont atteint les critères de réponse complète (réduction de >35% ou CGI-I <3), 2 les critères de réponse partielle (entre 25 et 35% de réduction de la YBOCS) soit 38.88% de répondants.

subject	group	YBOCS3improvement(%)	CGI-I	STAIbaseline	resistance	MADRSbaseline	responders(CGI-I < 3)	YBOCS3baseline	thematic	illnessduration	age	sexe
1	OPEN	3	3	45	4	10	nonresponder	30	contamination		59	female
6	OPEN	7.69	3	7	7	11	nonresponder	26	contamination	30	58	female
7	OPEN	27.27	3	45	7	23	nonresponder	22	checking	13	33	male
2	ACTIVE	24.24242424	5	58	7	22	nonresponder	33	agressive	17	57	male
3	ACTIVE	14.81481481	3	45.5	7	15	nonresponder	27	checking	21	57	male
4	ACTIVE	-8	5	52.75	7	11	nonresponder	25	contamination	19	30	female
6	ACTIVE	8.695652174	4	38	6	2	nonresponder	23	contamination	30	43	female
7	ACTIVE	0	3	32.67	7	10	nonresponder	25	checking	7	49	female
13	ACTIVE	5.263157895	4	56.75	5	22	nonresponder	38	contamination	57	64	female
14	ACTIVE	-3.03030303	5	67.5	7	20	nonresponder	33	contamination	27	64	female
15	ACTIVE	0	4	51.25	9	15	nonresponder	29	contamination	16	25	female
4	OPEN	28.2	3	25	7	17	partialresponder	39	contamination	27	53	female
5	OPEN	31.81	3	51	7	16	partialresponder	22	agressive, checking, asymetry	13	31	male
2	OPEN	23.5	2	7	7	17	responder	34	checking, hoarding		26	female
3	OPEN	53.57	2	39	7	28	responder	28	checking	28	37	female
8	OPEN	35.48	2	30	7	5	responder	31	checking	34	57	female
16	ACTIVE	24.13793103	2	26.25	4	4	responder	29	contamination	17	29	female
20	ACTIVE	39.28571429	2	56.67	3	12	responder	28	contamination	19	30	female

Tableau 11. Ensemble des sujets ayant reçu un traitement par tDCS active

Le groupe des patients répondeurs semble présenter un âge plus jeune, moins de thématique de contamination, légèrement moins d'anxiété à l'inclusion, un niveau légèrement plus faible de résistance (Tableau 12). Les groupes étaient trop restreints et déséquilibrés pour permettre une analyse statistique. Mais ces données observationnelles permettent de formuler l'hypothèse que le protocole de traitement proposé soit efficace uniquement chez les patients de faible niveau de résistance.

Nous n'avons pas repéré de facteurs médicamenteux qui pourraient moduler la réponse à la tDCS mais les effectifs de patients étudiés sont faibles pour pouvoir détecter des différences sur des facteurs de réponse. Notons que parmi les patients présentant une réponse complète les traitements reçus de façon concomitante étaient : fluoxétine 60mg (patiente 20 étude 2), fluvoxamine 200mg (patiente 16 étude 2), fluoxétine 60mg, buspirone 40mg, alprazolam 1mg (patiente 8 de l'étude 1),

sertraline 100mg, prazepam 40mg (patiente 3 de l'étude 1), clomipramine 225mg, sertraline 300mg, aripiprazole 20mg, valproate 2000mg, oxazepam 70mg (patiente 8 de l'étude 1), clomipramine 225, risperidone 1, prazepam 50 (patiente 4 de l'étude 1), sertraline 50 (patiente 5 de l'étude 1). La seule patiente ne recevant pas de traitement concomitant n'a pas présenté de réponse (patiente 1 de l'étude 1) ce qui pourrait suggérer que l'association tDCS et ISRS est plus efficace que tDCS seul comme cela a pu être suggérer dans la dépression (Andre R. Brunoni et al. 2013). Les patients sous antipsychotique étaient aussi nombreux parmi les répondeurs que les non-répondeurs. Les benzodiazépines étaient diminuées voir arrêtées dans la mesure du possible avant la réalisation des protocoles. La moitié des patients de l'étude ouverte recevaient encore des benzodiazépines, et 47% (6 sur 21) de l'étude 2. Les patients recevant des benzodiazépines ne semblent pas être surreprésentés dans le groupe des non-répondeurs (5 sur 11 contre 4 sur 7 dans le groupe des répondeurs).

	non responders	responders
subjects	11	7
YBOCS M3 improvement (%)	7.27± 10.50	33.71±9.70
CGI-I	3.82±0.83	2.29±0.45
resistance	6.64±1.23	6±1.60
thematic: contamination (%)	63.63	42.86
sexe (female %)	72.72	85.71
YBOCS baseline	28.27±4.65	30.14±4.94
MADRS baseline	14.64±6.30	14.14±7.59
STAI baseline	49.24±9.66	37.99±12.18
illness duration	23.7±13.14	23±7.23
age	49±13.44	37.57±11.48
Treatment : benzodiazepine	45.45%	57,14%
Treatment : antipsychotic	27.27%	28.57%

Tableau 12. Analyse des sujets ayant reçu un traitement tdc's actif en ouvert ou dans le cadre de l'étude randomisée.

Nous avons complété l'analyse des résultats en tentant d'obtenir des données cliniques sur le devenir à plus long terme des patients. Le TOC est une maladie chronique pour la majorité des patients. Il est important de proposer des patients influençant durablement le devenir des patients (Michael H Bloch et al. 2013). Un grand nombre des patients inclus dans les deux études ont été suivis au-delà de la fin de la période de suivi (3mois) (Tableau 13). Parmi les patients non-répondeurs, seuls trois patients semblent avoir pu obtenir une amélioration par la suite : une patiente par fluoxétine à forte posologie (70mg), une par la mise en place d'une nouvelle thérapie cognitive et comportementale, un patient a été implanté d'électrode de stimulation cérébrale profonde car il a présenté plusieurs rechutes sévères de son TOC entraînant un syndrome dépressif sévère avec idées suicidaires. Il a pu se stabiliser sous escitalopram 35mg associé à du lithium (lithiémie à 0.6 mmol/l) mais avec persistance d'une symptomatologie sévère avec fort impact fonctionnel. La mise en route de la stimulation cérébrale profonde, qui avait déjà montré des résultats favorables (CGI-I : 2). Les huit autres patients n'ont pas montré d'amélioration

significative malgré la poursuite de la prise en charge, venant confirmer le haut niveau de résistance de ces patients.

Parmi les patients qui ont répondu et ont été suivi, tous ont maintenu voir augmenté leur niveau de réponse. Entre autres les deux patientes qui ont répondu dans l'étude randomisée, ont pu reprendre un emploi à plein temps. Ces éléments confirment le haut niveau de résistance des patients en échec de la tDCS et que l'amélioration clinique observée semble cliniquement significative et durable chez les patients répondeurs.

subject	group	YBOCSM3improvement(%)	CGI-I resistance	responder(CGI-I/YBOCS)	thematic	follow-up:CGI-I(from baseline)	follow-up:date(months)	follow-up:treatment	follow-up:comments
1	OPEN	3	3	4	nonresponder	contamination	1	60	fluoxetine70mg
6	OPEN	7.69	3	7	nonresponder	contamination	3	6	same:treatment
7	OPEN	27.27	3	7	nonresponder	checking	5	48	DBS has:experienced:severe:relapses
2	ACTIVE	24.24	5	7	nonresponder	agressive	4	12	same:treatment
3	ACTIVE	14.81	3	7	nonresponder	checking	3	36	same:treatment
4	ACTIVE	-8	5	7	nonresponder	contamination	2	36	a:second:course:of:ECT:was:effective
6	ACTIVE	8.70	4	6	nonresponder	contamination	4	12	same:treatment
7	ACTIVE	0	3	7	nonresponder	checking	3	36	escitalopram20:clomipramine50
13	ACTIVE	5.26	4	5	nonresponder	contamination	4	6	same:treatment
14	ACTIVE	-3.03	5	7	nonresponder	contamination	4	32	other:trials:of:uloxetine:20mg
15	ACTIVE	0	4	9	nonresponder	contamination	4	38	same:treatment,DBS:was:proposed
4	OPEN	28.2	3	7	partialresponder	contamination	NA		
5	OPEN	31.81	3	7	partialresponder	agressive:checking:symetry	NA		
2	OPEN	23.5	2	7	responder	checking:boarding	2	18	same:treatment
3	OPEN	53.57	2	7	responder	checking	2	6	same:treatment
8	OPEN	35.48	2	7	responder	checking	NA		
16	ACTIVE	24.14	2	4	responder	contamination	2	12	same:treatment
20	ACTIVE	39.29	2	3	responder	contamination	2	10	same:treatment

Tableau 13. Suivi des patients traités dans l'étude ouverte et l'étude randomisée

.1.5.Conclusion

Nos travaux n'ont pas retrouvé d'efficacité de la tDCS avec stimulation anodique du cervelet droit et stimulation cathodique du COF gauche avec une intensité de 2 mA dans les TOC résistants à au moins un traitement par ISRS.

tDCS dans les TOC résistants : effets
électro-physiologiques comme marqueur
précoce de réponse

.1.1.Synthèse des résultats

Notre travail (étude 3) a montré que l'application d'une stimulation anodique au niveau du cervelet droit associée à une stimulation cathodique du COF gauche entraînait une diminution de la SICI dans le groupe recevant une stimulation active par rapport au groupe placebo. Une tendance à la diminution de l'ICF a également été notée mais sans que celle-ci soit statistiquement significative. Par ailleurs, la présence d'une SICI élevée avant traitement serait corrélée à une réponse favorable au traitement à trois mois évaluée par la CGI. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les paramètres électro-physiologiques de départ ou leur évolution après les 10 séances de traitement et l'évolution du score YBOCS à trois mois.

.1.2. Validité des résultats

La procédure expérimentale de mesure des paramètres d'excitabilité corticale a été protocolisée de façon précise en se référant aux recommandations de l' «International Federation of Clinical Neurophysiology» (Rossini et al. 2015) et à la procédure de mesure décrite dans l'article de Mantovani et collaborateurs (Mantovani et al. 2013). L'ordre de délivrance des stimuli était randomisé pour éviter un effet « ordre » dans la présentation des stimulus. La phase de traitement des données a également été protocolisée avec une étape de contrôle manuelle de la qualité des données. La variabilité inter-sujet des paramètres d'excitabilité corticale est importante rendant la comparaison entre groupes peu fiables à moins de disposer de populations très importantes. En revanche, la variabilité intra-sujet est beaucoup plus modérée (à l'exception de l'ICF) rendant l'utilisation de ses paramètres en test/retest pertinente y compris sur des échantillons de taille modeste (Hermsen et al. 2016). L'utilisation d'une intensité forte pour les stimulus test augmenteraient la fiabilité des mesures (Pellegrini, Zoghi, et Jaberzadeh 2018), raison pour laquelle nous avons utilisé une intensité de 120% pour le stimulus test.

Notre travail comporte certaines limites méthodologiques. Le calcul des effectifs n'a pas été effectué pour obtenir une puissance adaptée pour répondre à cette question. La valeur de SICI moyenne dans le groupe actif était plus importante que celle du groupe placebo car les groupes n'étaient pas randomisés en fonction des paramètres d'excitabilité. Il est donc possible que l'effet observé soit un effet de régression vers la moyenne. Nous avons réalisé des mesures de SICI avec une seule intensité de stimulus conditionnant (80%) et un seul interval entre le stimulus conditionnant et le stimulus test. Il est recommandé dans l'idéal de réaliser des mesures avec plusieurs intensités car la relation entre la SICI et l'intensité du stimulus n'est pas linéaire (Rossini et al. 2015) et il est également possible d'avoir des effets d'inhibition différents en fonction de l'intervalle (entre 1 et 6ms) (M. Chen et al. 2018). Augmenter le nombre de mesures par paramètre au-delà de 10 (26 pour la SICI, 35 pour l'ICF) pourrait augmenter la fiabilité (Biabani, Farrell, et al. 2018). Nous n'avons pas utilisé de technique de neuro-navigation basée sur l'IRM pour positionner la bobine au niveau du cortex moteur. La méthode manuelle semble comporter une variabilité de positionnement nettement plus forte (de l'ordre de plusieurs cm contre quelques mm en neuronavigation) (Sparing et al. 2008). Néanmoins, il ne semble pas y avoir d'amélioration de

la fiabilité des mesures par l'usage de la neuro-navigation (N. H. Jung et al. 2010). Les mesures n'ont été réalisées qu'au niveau de l'hémisphère gauche (controlatérale à la stimulation cérébelleuse). Mantovani et collaborateurs ont retrouvé une asymétrie dans les paramètres d'excitabilité chez les patients présentant des TOC (Mantovani et al. 2013). Nous n'avons pas inclus de groupe contrôle de sujets sains ce qui aurait permis de comparer les données à l'inclusion dans le protocole car la variabilité interindividuelle des données d'excitabilité corticale est forte et rend difficile toute comparaison de groupe de sujets différents. Enfin d'un point de vue statistique, la diversité des paramètres électro-physiologiques entraînent la réalisation d'un nombre important de tests statistiques avec un risque d'inflation du risque alpha.

.1.3.Mise en perspective avec la littérature

L'évolution des paramètres d'excitabilité corticale après traitement a fait l'objet de peu d'études dans la littérature. Mantovani et collaborateurs ont rapporté dans un protocole de rTMS ciblant la SMA que l'augmentation du seuil moteur, l'asymétrie des seuils moteurs, l'augmentation de la SICI après traitement actif corrélaient avec la réponse clinique (Mantovani et al. 2013). Chez les patients présentant des TOC, la SICI serait augmentée (diminution du processus d'inhibition) (B. D. Greenberg et al. 1998) (B. D. Greenberg et al. 2000) (Khedr et al. 2016) ; l'ICF serait augmentée chez les patients avec TOC (Richter et al. 2012), et la CSP diminuée (Richter et al. 2012) (Khedr et al. 2016). Les anomalies des paramètres d'excitabilité corticale n'ont jamais démontré de corrélation avec la sévérité des symptômes obsessionnels ou compulsifs. La diminution de la SICI est une anomalie semblant peu spécifique car elle est retrouvée dans le syndrome Gilles de la Tourette et dans la schizophrénie (Bunse et al. 2014), le trouble déficitaire de l'attention avec hyper-activité (Dutra, Baltar, et Monte-Silva 2016), l'état de stress post-traumatique (Rossi et al. 2009). Dans le syndrome Gilles de la Tourette, la diminution de la SICI et la diminution du seuil moteur a été bien documentée (U. Ziemann, Paulus, et Rothenberger 1997) (Orth et Rothwell 2009) et correspondrait à un défaut d'inhibition au repos par les boucles CSTC (Heise et al. 2010), mécanisme qui pourrait être commun aux TOC. L'hyperexcitabilité corticale constatée pourrait être liée dans les TOC à des dysfonctions de la transmission glutamatergique (récepteur NMDA) responsable de l'augmentation des processus facilitateurs, une dysfonction des transmissions GABA-A responsable de la diminution de la SICI. La SICI peut être modifiée par de nombreux facteurs. Les traitements ISRS pourraient avoir un effet de diminution l'hyper-excitabilité après une prise unique mais l'effet au long cours a été peu étudié (Robol, Fiaschi, et Manganotti 2004) (Minelli et al. 2010). Les antagonistes dopaminergiques diminuerait la SICI chez les sujets non-fumeurs (Ulf Ziemann et al. 2015). Les paramètres d'excitabilité corticale et en particulier la SICI sont modulés par le fait d'imaginer une action (Grosprêtre, Ruffino, et Lebon 2016) (diminution du seuil moteur), l'inhibition volontaire d'une action (Coxon, Stinear, et Byblow 2006) (augmentation de la SICI).

Si on se base sur le constat d'une hyperexcitabilité du cortex moteur chez les patients présentant des TOC, la diminution significative du ratio SICI et la tendance à l'augmentation de l'ICF induits par le protocole seraient des processus qui diminueraient cette anomalie neurobiologique.

L'absence de corrélation entre l'évolution du score YBOCS et la SICI ou de l'ICF peut s'expliquer par la faiblesse des évolutions constatées qui limite la possibilité d'identifier une corrélation. Nous avons en effet repéré une tendance à la corrélation entre l'évolution de la SICI et la réponse clinique globale à trois mois évaluée par CGI-I ($p=0.053$). Les modifications de la SICI observées sont par contre conformes aux effets attendus par la stimulation anodique du cervelet (Ates, Alaydin, et Cengiz 2018). Il est donc difficile sur nos données de pouvoir conclure que la tDCS entraîne une amélioration clinique via la modification de l'excitabilité corticale du cortex moteur. Les modifications de l'excitabilité corticale pourraient tout à fait être un effet indépendant de l'efficacité sur les TOC. Une étude d'imagerie fonctionnelle simultanée (IRMf ou TEP (O^{15})) aurait permis d'évaluer l'impact de la tDCS au niveau du cervelet et au niveau du COF et de la connectivité entre le cervelet et la substance grise supra-tentorielle pour éclairer les mécanismes d'action de la tDCS. Néanmoins cela aurait considérablement alourdi l'étude en termes de contraintes pour les patients. L'intérêt de la mesure de l'excitabilité corticale étant de proposer une technique facilement réalisable souvent au sein même des services qui réalisent des traitements de neurostimulation.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La tDCS présente un intérêt théorique fort dans le traitement des TOC car elle permet la modification de circuits cérébraux dysfonctionnels capable de corriger des symptômes neuropsychiatriques durablement avec une tolérance excellente (Moffa et al. 2018).

Notre travail n'a pas confirmé l'efficacité thérapeutique d'un protocole de tDCS ciblant le cervelet droit avec l'anode et le COF gauche avec la cathode à raison de 10 séances de 20min réalisées sur 5 jours. Le haut niveau de résistance des patients traités pourrait entre autres être un facteur expliquant cette absence d'efficacité significative. La tolérance du traitement a été très bonne, démontrant la faisabilité de ce type d'approche.

Nous avons par contre mis en évidence une diminution significative de la SICI (augmentation de l'inhibition) dans le groupe actif et une tendance forte à la diminution de l'ICF (diminution de la facilitation) qui montreraient que le protocole réduirait de probables anomalies électrophysiologiques au niveau du cortex moteur. Malgré l'obtention de l'effet neurobiologique attendu, nous n'avons pas obtenu l'effet clinique escompté.

Plusieurs perspectives de modifications de l'utilisation de la tDCS dans les TOC résistants peuvent être proposées. Ces modifications pourraient porter sur la population ciblée et sur les différentes modalités d'utilisation de la tDCS.

Ce type d'approche doit probablement être réservé à une population de résistance faible (niveau de résistance entre 1 et 6 voire avant le niveau 3 (essai de deux ISRS et une TCC) pour éviter le recours aux antipsychotiques pourvoyeurs d'effets indésirables importants). Les patients de haut niveau de résistance peuvent bénéficier de l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde avec une évaluation médico-économique qui semble favorable malgré un coût important (Ooms et al. 2017). Les techniques de neurostimulations non-invasives, en particulier la tDCS n'ont probablement pas un intérêt équivalent pour cette population de patients très résistants. Il semblerait donc pertinent de repositionner le recours à la tDCS sur un niveau de résistance plus faible.

Au vu de nos résultats, il semble nécessaire de modifier le montage utilisé. Les propositions qui apparaissent les plus intéressants seraient un montage avec une cathode ciblant la SMA ou un montage permettant d'avoir une haute densité de courant au niveau du COF avec anode à droite en regard du CDLPF (F4) et cathode à gauche en face du COF (FP1, FP3) (Senço et al. 2015). De

nouveaux types de stimulation électrique transcrânienne pourraient permettre d'obtenir des effets neurobiologiques différents intéressants : tACS (transcranial alternating current stimulation) et tRNS (transcranial random noise stimulation) mais leur mode d'action reste encore mal connu.

Il pourrait sembler pertinent de proposer un protocole avec une dose de tDCS plus importante probablement en augmentant la durée de 20 à 30 min, en optimisant le placement des électrodes et éventuellement en augmentant le nombre de séances.

Une stratégie d'activation de la zone cérébrale pendant la réalisation de la séance pourrait permettre une augmentation de l'effet de la tDCS. Dans les TOC l'activation des symptômes pendant la séance (sans autre stratégie psychothérapeutique) a permis dans une étude sur la deep-TMS de montrer des résultats intéressants (Carmi et al. 2018) . Il semblerait donc au minimum pertinent de proposer pendant la séance une tâche d'activation des symptômes personnalisés voir un travail thérapeutique basé sur les techniques de thérapie cognitive et comportementale visant à favoriser l'extinction de la compulsion et de l'obsession.

Une approche personnalisée pour chaque patient du site de stimulation permettrait probablement une optimisation des effets. Parmi, les stratégies envisageables pour permettre une localisation des électrodes personnalisée, il pourrait être envisagé de réaliser pour chaque patient une simulation de la diffusion du courant pour adapter le placement des électrodes à la forme du crâne du patient et du cortex (Edwards et al. 2013). Cette technique peut être complétée par l'utilisation de la high-définition tDCS (HD-tDCS) qui est un montage de tDCS basé sur de nombreuses électrodes de petite taille pour permettre une focalisation importante du courant électrique (Turski et al. 2017).

Enfin parmi, les techniques permettant de monitorer l'activité du traitement, la fNIRS (functional near-infrared spectroscopy) est une technique d'imagerie intéressante car utilisable directement auprès du patient sans nécessité d'un appareillage complexe. Cette technique d'investigation de l'activité cérébrale basée sur la mesure spectroscopique dans la gamme du proche infra-rouge (700-900nm) de l'hémoglobine qui réfléchit différemment la lumière selon qu'elle transporte une molécule de dioxygène (oxyhémoglobine) ou non (désoxyhémoglobine) permet ainsi une estimation de la réponse hémodynamique. L'appareillage est totalement portatif, peut être intégré à un casque de stimulation tDCS et utilisé de façon concomitante à la tDCS pour en mesurer les effets neurobiologiques en temps réel. L'utilisation de la fNIRS permettrait de suivre

étroitement l'effet de la stimulation en particulier pour les zones corticales superficielles telles que la SMA.

Nos travaux n'ont pas retrouvé d'efficacité d'un protocole de tDCS basé sur la stimulation anodique du cervelet et la stimulation cathodique en regard du COF gauche pour une population de patients présentant des TOC avec un niveau de résistance élevé. Cependant, ce travail ne permet pas de conclure à l'absence d'intérêt de l'approche thérapeutique du TOC résistant par la tDCS car de nombreux paramètres de traitement, peuvent être optimisés pour augmenter l'efficacité de cet outil thérapeutique. Les avancées importantes réalisées sur les dernières années tant sur le plan technologique, que sur le plan de la compréhension des mécanismes d'action de la tDCS permettent d'envisager de nombreuses pistes d'évolution de l'utilisation de la tDCS dans les TOC résistants.

BIBLIOGRAPHIE

- Abe, Yoshinari, Yuki Sakai, Seiji Nishida, Takashi Nakamae, Kei Yamada, Kenji Fukui, et Jin Narumoto. 2015. « Hyper-Influence of the Orbitofrontal Cortex over the Ventral Striatum in Obsessive-Compulsive Disorder ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (11): 1898-1905. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.017>.
- Abelson, James L., George C. Curtis, Oren Sagher, Ronald C. Albuher, Mark Harrigan, Stephan F. Taylor, Brian Martis, et Bruno Giordani. 2005. « Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder ». *Biological Psychiatry* 57 (5): 510-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.042>.
- Ackerman, Deborah L., et Sander Greenland. 2002. « Multivariate Meta-Analysis of Controlled Drug Studies for Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22 (3): 309-17.
- Afshar, Hamid, Shahla Akuchekian, Behzad Mahaky, et Elham Zarean. 2014. « Topiramate Augmentation in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 19 (10): 976-81.
- Afshar, Hamid, Hamidreza Roohafza, Hamid Mohammad-Beigi, Mohammad Haghighi, Leila Jahangard, Pedram Shokouh, Masoumeh Sadeghi, et Hasan Hafezian. 2012. « N-Acetylcysteine Add-on Treatment in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 32 (6): 797-803. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318272677d>.
- Akaltun, İsmail, Soner Sertan Kara, et Tayfun Kara. 2018. « The Relationship between Toxoplasma Gondii IgG Antibodies and Generalized Anxiety Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents: A New Approach ». *Nordic Journal of Psychiatry* 72 (1): 57-62. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1385850>.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, et P. L. Strick. 1986. « Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex ». *Annual Review of Neuroscience* 9: 357-81. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>.
- Alfano, Candice A, et Kerri L Kim. 2011. « Objective Sleep Patterns and Severity of Symptoms in Pediatric Obsessive Compulsive Disorder: A Pilot Investigation ». *Journal of Anxiety Disorders* 25 (6): 835-39. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.04.004>.
- Alizadeh Goradel, Jaber, Asghar Pouresmali, Mehri Mowlaie, et Fariba Sadeghi Movahed. 2016. « The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Obsession-Compulsion, Anxiety, and Depression of a Patient Suffering from Obsessive-Compulsive Disorder ». *Practice in Clinical Psychology* 4 (2): 75-80. <https://doi.org/10.15412/J.JPCP.06040201>.
- Alonso, P., J. Pujol, N. Cardoner, L. Benlloch, J. Deus, J. M. Menchón, A. Capdevila, et J. Vallejo. 2001. « Right Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *The American Journal of Psychiatry* 158 (7): 1143-45.
- Alonso, Pino, Daniel Cuadras, Loes Gabriëls, Damiaan Denys, Wayne Goodman, Ben D. Greenberg, Fiacro Jimenez-Ponce, et al. 2015. « Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response ». *PloS One* 10 (7): e0133591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133591>.
- Alonso, Pino, C Segalàs, E Real, A Pertusa, J Labad, S Jiménez-Murcia, N Jaurrieta, B Bueno, J Vallejo, et J M Menchón. 2010. « Suicide in Patients Treated for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Follow-up Study ». *Journal of Affective Disorders* 124 (3): 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.001>.

- Andersson, Erik, Erik Hedman, Jesper Enander, Diana Radu Djurfeldt, Brjánn Ljótsson, Simon Cervenka, Josef Isung, et al. 2015. « D-Cycloserine vs Placebo as Adjunct to Cognitive Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder and Interaction With Antidepressants: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA Psychiatry* 72 (7): 659-67. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0546>.
- Andrade, Chittaranjan. 2013. « Augmenting Selective Serotonin Reuptake Inhibitors with Clomipramine in Obsessive-Compulsive Disorder: Benefits and Risks ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (12): e1128-1133. <https://doi.org/10.4088/JCP.13f08883>.
- Antal, A., I. Alekseichuk, M. Bikson, J. Brockmüller, A. R. Brunoni, R. Chen, L. G. Cohen, et al. 2017. « Low Intensity Transcranial Electric Stimulation: Safety, Ethical, Legal Regulatory and Application Guidelines ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 128 (9): 1774-1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>.
- Anticevic, Alan, Sien Hu, Sheng Zhang, Aleksandar Savic, Eileen Billingslea, Suzanne Wasyluk, Grega Repovs, et al. 2014. « Global Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis Identifies Frontal Cortex, Striatal, and Cerebellar Dysconnectivity in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Biological Psychiatry* 75 (8): 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.021>.
- Aouizerate, Bruno, Dominique Guehl, Emmanuel Cuny, Alain Rougier, Bernard Bioulac, Jean Tignol, et Pierre Burbaud. 2004. « Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Necessary Link between Phenomenology, Neuropsychology, Imagery and Physiology ». *Progress in Neurobiology* 72 (3): 195-221. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.02.004>.
- Ates, Mehlika Panpalli, Halil Can Alaydin, et Bulent Cengiz. 2018. « The Effect of the Anodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Cerebellum on the Motor Cortex Excitability ». *Brain Research Bulletin* 140 (juin): 114-19. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.04.012>.
- Atmaca, Murad. 2011. « Review of Structural Neuroimaging in Patients with Refractory Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuroscience Bulletin* 27 (3): 215-20. <https://doi.org/10.1007/s12264-011-1001-0>.
- Atmaca, Murad, Osman Mermi, Hanefi Yildirim, et M. Gurkan Gurok. 2016. « Orbito-Frontal Cortex and Thalamus Volumes in Obsessive-Compulsive Disorder before and after Pharmacotherapy ». *Brain Imaging and Behavior* 10 (3): 669-74. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9426-0>.
- Atmaca, Murad, Hanefi Yildirim, Huseyin Ozdemir, Ertan Tezcan, et A. Kursad Poyraz. 2007. « Volumetric MRI Study of Key Brain Regions Implicated in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31 (1): 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.008>.
- Awiszus, F., H. Feistner, D. Urbach, et H. Bostock. 1999. « Characterisation of Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation Conditions Yielding Intracortical Inhibition or I-Wave Facilitation Using a Threshold-Hunting Paradigm ». *Experimental Brain Research* 129 (2): 317-24.
- Baioui, Ali, Juliane Pilgramm, Christian J. Merz, Bertram Walter, Dieter Vaitl, et Rudolf Stark. 2013. « Neural Response in Obsessive-Compulsive Washers Depends on Individual Fit of Triggers ». *Frontiers in Human Neuroscience* 7: 143. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00143>.
- Balleine, Bernard W., et John P. O'Doherty. 2010. « Human and Rodent Homologies in Action Control: Corticostriatal Determinants of Goal-Directed and Habitual Action ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35 (1): 48-69. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.131>.
- Banca, Paula, Valerie Voon, Martin D. Vestergaard, Gregor Philippiak, Inês Almeida, Fernando Pochinho, João Relvas, et Miguel Castelo-Branco. 2015. « Imbalance in Habitual versus Goal Directed Neural Systems during Symptom Provocation in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Brain: A Journal of Neurology* 138 (Pt 3): 798-811. <https://doi.org/10.1093/brain/awu379>.

- Bari, Andrea, et Trevor W. Robbins. 2013. « Inhibition and Impulsivity: Behavioral and Neural Basis of Response Control ». *Progress in Neurobiology* 108 (septembre): 44-79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>.
- Barker, A T, R Jalinous, et I L Freeston. 1985. « Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex ». *Lancet* 1 (8437): 1106-7.
- Barr, L. C., W. K. Goodman, C. J. McDougle, P. L. Delgado, G. R. Heninger, D. S. Charney, et L. H. Price. 1994. « Tryptophan Depletion in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder Who Respond to Serotonin Reuptake Inhibitors ». *Archives of General Psychiatry* 51 (4): 309-17.
- Bartz, Jennifer A, et Eric Hollander. 2006. « Is Obsessive-Compulsive Disorder an Anxiety Disorder? » *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (3): 338-52. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.003>.
- Baxter, null, null Saxena, null Brody, null Ackermann, null Colgan, null Schwartz, null Allen-Martinez, null Fuster, et null Phelps. 1996. « Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From Functional Brain Imaging Studies in the Human and Nonhuman Primate ». *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 1 (1): 32-47. <https://doi.org/10.1053/SCNP00100032>.
- Bergler, Edmund. 2001. *Les parents ne sont pas responsables de la névrose de leurs enfants*. Paris: Payot.
- Berlin, Heather A., Lorrin M. Koran, Michael A. Jenike, Nathan A. Shapira, William Chaplin, Stefano Pallanti, et Eric Hollander. 2011. « Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate Augmentation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 72 (5): 716-21. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05266gre>.
- Berney, Alexandre, Debbie Sookman, Marco Leyton, Simon N. Young, et Chawki Benkelfat. 2006. « Lack of Effects on Core Obsessive-Compulsive Symptoms of Tryptophan Depletion during Symptom Provocation in Remitted Obsessive-Compulsive Disorder Patients ». *Biological Psychiatry* 59 (9): 853-57. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.023>.
- Bersani, Francesco Saverio, Amedeo Minichino, Laura Bernabei, Francesco Spagnoli, Alessandra Corrado, Lucilla Vergnani, Daniela Mannarelli, et al. 2017. « Prefronto-Cerebellar tDCS Enhances Neurocognition in Euthymic Bipolar Patients. Findings from a Placebo-Controlled Neuropsychological and Psychophysiological Investigation ». *Journal of Affective Disorders* 209: 262-69. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.037>.
- Bhandari, Apoorva, Daphne Voineskos, Zafiris J. Daskalakis, Tarek K. Rajji, et Daniel M. Blumberger. 2016. « A Review of Impaired Neuroplasticity in Schizophrenia Investigated with Non-Invasive Brain Stimulation ». *Frontiers in Psychiatry* 7: 45. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00045>.
- Bhikram, Tracy, Elia Abi-Jaoude, et Paul Sandor. 2017. « OCD: Obsessive-Compulsive ... Disgust? The Role of Disgust in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 42 (5): 300-306.
- Biabani, Mana, Maryam Aminitehrani, Maryam Zoghi, Michael Farrell, Gary Egan, et Shapour Jaberzadeh. 2018. « The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Short-Interval Intracortical Inhibition and Intracortical Facilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Reviews in the Neurosciences* 29 (1): 99-114. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0023>.
- Biabani, Mana, Michael Farrell, Maryam Zoghi, Gary Egan, et Shapour Jaberzadeh. 2018. « The Minimal Number of TMS Trials Required for the Reliable Assessment of Corticospinal Excitability, Short Interval Intracortical Inhibition, and Intracortical Facilitation ». *Neuroscience Letters* 674 (mai): 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.03.026>.
- Bienvenu, O J, J F Samuels, M A Riddle, R Hoehn-Saric, K Y Liang, B A Cullen, M A Grados, et G Nestadt. 2000. « The Relationship of Obsessive-Compulsive Disorder to Possible Spectrum Disorders: Results from a Family Study ». *Biological Psychiatry* 48 (4): 287-93.
- Bienvenu, O J, J F Samuels, L A Wuyek, K-Y Liang, Y Wang, M A Grados, B A Cullen, et al. 2012. « Is Obsessive-Compulsive Disorder an Anxiety Disorder, and What, If Any, Are Spectrum Conditions? A

- Family Study Perspective ». *Psychological Medicine* 42 (1): 1-13.
<https://doi.org/10.1017/S0033291711000742>.
- Bloch, M. H., J. McGuire, A. Landeros-Weisenberger, J. F. Leckman, et C. Pittenger. 2010. « Meta-Analysis of the Dose-Response Relationship of SSRI in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Molecular Psychiatry* 15 (8): 850-55. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.50>.
- Bloch, Michael H, Christy Green, Stephen A Kichuk, Philip A Dombrowski, Suzanne Wasyluk, Eileen Billingslea, Angeli Landeros-Weisenberger, et al. 2013. « Long-Term Outcome in Adults with Obsessive-Compulsive Disorder ». *Depression and Anxiety* 30 (8): 716-22.
<https://doi.org/10.1002/da.22103>.
- Bloch, Michael H, Angeli Landeros-Weisenberger, Maria C Rosario, Christopher Pittenger, et James F Leckman. 2008. « Meta-Analysis of the Symptom Structure of Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 165 (12): 1532-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020320>.
- Blom, Rianne M, Carla Hagestein-de Bruijn, Ron de Graaf, Margreet ten Have, et Damiaan A Denys. 2011. « Obsessions in Normality and Psychopathology ». *Depression and Anxiety* 28 (10): 870-75.
<https://doi.org/10.1002/da.20853>.
- Blom, Rianne M, Maarten Koeter, Wim van den Brink, Ron de Graaf, Margreet Ten Have, et Damiaan Denys. 2011. « Co-Occurrence of Obsessive-Compulsive Disorder and Substance Use Disorder in the General Population ». *Addiction (Abingdon, England)* 106 (12): 2178-85.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03559.x>.
- Bodranghien, Florian, Amy Bastian, Carlo Casali, Mark Hallett, Elan D. Louis, Mario Manto, Peter Mariën, et al. 2016. « Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome ». *Cerebellum (London, England)* 15 (3): 369-91. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0687-3>.
- Boedhoe, Premika S. W., Lianne Schmaal, Yoshinari Abe, Pino Alonso, Stephanie H. Ameis, Alan Anticevic, Paul D. Arnold, et al. 2018. « Cortical Abnormalities Associated With Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group ». *The American Journal of Psychiatry* 175 (5): 453-62.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050485>.
- Bostan, Andreea C., Richard P. Dum, et Peter L. Strick. 2013. « Cerebellar Networks with the Cerebral Cortex and Basal Ganglia ». *Trends in Cognitive Sciences* 17 (5): 241-54.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.003>.
- Boudreaux, E, D G Kilpatrick, H S Resnick, C L Best, et B E Saunders. 1998. « Criminal Victimization, Posttraumatic Stress Disorder, and Comorbid Psychopathology among a Community Sample of Women ». *Journal of Traumatic Stress* 11 (4): 665-78. <https://doi.org/10.1023/A:1024437215004>.
- Bourne, Sarah K., Christine A. Eckhardt, Sameer A. Sheth, et Emad N. Eskandar. 2012. « Mechanisms of Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder: Effects upon Cells and Circuits ». *Frontiers in Integrative Neuroscience* 6: 29. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00029>.
- Brakoulias, Vlasios, Vladan Starcevic, David Berle, Peter Sammut, Denise Milicevic, Karen Moses, Anthony Hannan, et Andrew Martin. 2013. « Further Support for Five Dimensions of Obsessive-Compulsive Symptoms ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 201 (6): 452-59.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318294804e>.
- Brander, Gustaf, Mina Rydell, Ralf Kuja-Halkola, Lorena Fernández de la Cruz, Paul Lichtenstein, Eva Serlachius, Christian Rück, et al. 2016. « Association of Perinatal Risk Factors With Obsessive-Compulsive Disorder: A Population-Based Birth Cohort, Sibling Control Study ». *JAMA Psychiatry* 73 (11): 1135-44. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2095>.
- Brennan, Brian P., Olga Tkachenko, Zachary J. Schwab, Richard J. Juelich, Erin M. Ryan, Alison J. Athey, Harrison G. Pope, et al. 2015. « An Examination of Rostral Anterior Cingulate Cortex Function and Neurochemistry in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuropsychopharmacology: Official*

Publication of the American College of Neuropsychopharmacology 40 (8): 1866-76.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.36>.

- Brooks, Samantha J., Vanesh Naidoo, Annerine Roos, Jean-Paul Fouché, Christine Lochner, et Dan J. Stein. 2016. « Early-Life Adversity and Orbitofrontal and Cerebellar Volumes in Adults with Obsessive-Compulsive Disorder: Voxel-Based Morphometry Study ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 208 (1): 34-41.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162610>.
- Brooks, Samantha J., Linda Solstrand Dahlberg, Ingemar Swenne, Marianne Aronsson, Sanaz Zarei, Lina Lundberg, Josefin A. Jacobsson, et al. 2014. « Obsessive-Compulsivity and Working Memory Are Associated with Differential Prefrontal Cortex and Insula Activation in Adolescents with a Recent Diagnosis of an Eating Disorder ». *Psychiatry Research* 224 (3): 246-53.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.001>.
- Brown, Lauren T., Charles B. Mikell, Brett E. Youngerman, Yuan Zhang, Guy M. McKhann, et Sameer A. Sheth. 2015. « Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies ». *Journal of Neurosurgery* 124 (1): 77-89. <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS14681>.
- Bruin, Willem, Damiaan Denys, et Guido van Wingen. 2018. « Diagnostic Neuroimaging Markers of Obsessive-Compulsive Disorder: Initial Evidence from Structural and Functional MRI Studies ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, août.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.005>.
- Brunelin, Jérôme, Marine Mondino, Rémy Bation, Ulrich Palm, Mohamed Saoud, et Emmanuel Poulet. 2018. « Transcranial Direct Current Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review ». *Brain Sciences* 8 (2). <https://doi.org/10.3390/brainsci8020037>.
- Bruno, Antonio, Umberto Micò, Gianluca Pandolfo, Domenico Mallamace, Elisabetta Abenavoli, Floriana Di Nardo, Concetta D'Arrigo, Edoardo Spina, Rocco A. Zoccali, et Maria Rosaria A. Muscatello. 2012. « Lamotrigine Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 26 (11): 1456-62. <https://doi.org/10.1177/0269881111431751>.
- Brunoni, André R., Adriano H. Moffa, Felipe Fregni, Ulrich Palm, Frank Padberg, Daniel M. Blumberger, Zafiris J. Daskalakis, et al. 2016. « Transcranial Direct Current Stimulation for Acute Major Depressive Episodes: Meta-Analysis of Individual Patient Data ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 208 (6): 522-31. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164715>.
- Brunoni, Andre R., Moffa, Adriano, Sampaio-Junior, Adriano, Borriore, Lucas, Moreno, Marina L., Fernandes, Raquel A., Veronezi, Beatriz P., et al. 2017. « Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression ». *The New England Journal of Medicine* 376 (36): 2523-33.
- Brunoni, Andre R., Leandro Valiengo, Alessandra Baccaro, Tamires A. Zanão, Janaina F. de Oliveira, Alessandra Goulart, Paulo S. Boggio, Paulo A. Lotufo, Isabela M. Benseñor, et Felipe Fregni. 2013. « The Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results from a Factorial, Randomized, Controlled Trial ». *JAMA Psychiatry* 70 (4): 383-91.
<https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>.
- Brunoni, Andre Russowsky, Joao Amadera, Bruna Berbel, Magdalena Sarah Volz, Brenno Gomes Rizzerio, et Felipe Fregni. 2011. « A Systematic Review on Reporting and Assessment of Adverse Effects Associated with Transcranial Direct Current Stimulation ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 14 (8): 1133-45.
<https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>.
- Bunse, Tilmann, Thomas Wobrock, Wolfgang Strube, Frank Padberg, Ullrich Palm, Peter Falkai, et Alkomiet Hasan. 2014. « Motor Cortical Excitability Assessed by Transcranial Magnetic Stimulation in

- Psychiatric Disorders: A Systematic Review ». *Brain Stimulation* 7 (2): 158-69.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.08.009>.
- Burton, Amanda C., Kae Nakamura, et Matthew R. Roesch. 2015. « From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: Neural correlates of reward-guided decision-making ». *Neurobiology of learning and memory* 0 (janvier): 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.05.003>.
- Busatto, G. F., C. A. Buchpiguel, D. R. Zamignani, G. E. Garrido, M. F. Glabus, M. C. Rosario-Campos, C. C. Castro, et al. 2001. « Regional Cerebral Blood Flow Abnormalities in Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder: An Exploratory SPECT Study ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40 (3): 347-54. <https://doi.org/10.1097/00004583-200103000-00015>.
- Bush, null, null Luu, et null Posner. 2000. « Cognitive and Emotional Influences in Anterior Cingulate Cortex ». *Trends in Cognitive Sciences* 4 (6): 215-22.
- Callu, Delphine, Stephanie Puget, Alexis Faure, Maryvonne Guegan, et Nicole El Massioui. 2007. « Habit Learning Dissociation in Rats with Lesions to the Vermis and the Interpositus of the Cerebellum ». *Neurobiology of Disease* 27 (2): 228-37. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.04.007>.
- Cantone, Mariagiovanna, Alessia Bramanti, Giuseppe Lanza, Manuela Pennisi, Placido Bramanti, Giovanni Pennisi, et Rita Bella. 2017. « Cortical Plasticity in Depression ». *ASN Neuro* 9 (3): 1759091417711512. <https://doi.org/10.1177/1759091417711512>.
- Carmi, Lior, Uri Alyagon, Noam Barnea-Ygael, Joseph Zohar, Reuven Dar, et Abraham Zangen. 2018. « Clinical and Electrophysiological Outcomes of Deep TMS over the Medial Prefrontal and Anterior Cingulate Cortices in OCD Patients ». *Brain Stimulation* 11 (1): 158-65.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.004>.
- Carpenter, Leanne, et Man Cheung Chung. 2011. « Childhood Trauma in Obsessive Compulsive Disorder: The Roles of Alexithymia and Attachment ». *Psychology and Psychotherapy* 84 (4): 367-88.
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.2010.02003.x>.
- Caspi, Asaf, Tali Vishne, Yehuda Sasson, Raz Gross, Avraham Livne, et Joseph Zohar. 2008. « Relationship between Childhood Sexual Abuse and Obsessive-Compulsive Disorder: Case Control Study ». *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 45 (3): 177-82.
- Cavedo, L C, et G Parker. 1994. « Parental Bonding Instrument. Exploring for Links between Scores and Obsessionality ». *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 29 (2): 78-82.
- Chabardès, Stéphan, Mircea Polosan, Paul Krack, Julien Bastin, Alexandre Krainik, Olivier David, Thierry Bougerol, et Alim Louis Benabid. 2013. « Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target ». *World Neurosurgery* 80 (3): S31.e1-S31.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.010>.
- Chakrabarty, Kaushik, Sagnik Bhattacharyya, Rita Christopher, et Sumant Khanna. 2005. « Glutamatergic Dysfunction in OCD ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 30 (9): 1735-40. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300733>.
- Chamberlain, S. R., A. D. Blackwell, N. A. Fineberg, T. W. Robbins, et B. J. Sahakian. 2005. « The Neuropsychology of Obsessive Compulsive Disorder: The Importance of Failures in Cognitive and Behavioural Inhibition as Candidate Endophenotypic Markers ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29 (3): 399-419. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.006>.
- Chamberlain, Samuel R., Eric W. Leppink, Sarah A. Redden, et Jon E. Grant. 2016. « Are Obsessive-Compulsive Symptoms Impulsive, Compulsive or Both? ». *Comprehensive Psychiatry* 68: 111-18.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.04.010>.
- Chamberlain, Samuel R., Lara Menzies, Adam Hampshire, John Suckling, Naomi A. Fineberg, Natalia del Campo, Mike Aitken, et al. 2008. « Orbitofrontal Dysfunction in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Their Unaffected Relatives ». *Science (New York, N.Y.)* 321 (5887): 421-22.
<https://doi.org/10.1126/science.1154433>.

- Chen, Mo, Maíra C. Lixandrão, Cecília N. Prudente, Rebekah L. S. Summers, et Teresa J. Kimberley. 2018. « Short Interval Intracortical Inhibition Responses to Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Under Multiple Interstimulus Intervals and Conditioning Intensities ». *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society* 21 (4): 368-75. <https://doi.org/10.1111/ner.12773>.
- Chen, R., A. M. Lozano, et P. Ashby. 1999. « Mechanism of the Silent Period Following Transcranial Magnetic Stimulation. Evidence from Epidural Recordings ». *Experimental Brain Research* 128 (4): 539-42.
- Cheng, J., H. Li, et Y. Shi. 2013. « the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Obsessive Compulsive Disorder. *J. Int. Psychiatry* 3, 148–151 », *J. Int. Psychiatry* 3: 148-51.
- Clair, Anne-Hélène, Vincent Trybou, Elie Hantouche, et Luc Mallet. 2013. *Comprendre et traiter les troubles obsessionnels compulsifs [nouvelles approches]*. Paris: Dunod.
- Coles, Meredith E, Emily M Johnson, et Jessica R Schubert. 2011. « Retrospective Reports of the Development of Obsessive Compulsive Disorder: Extending Knowledge of the Protracted Symptom Phase ». *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 39 (5): 579-89. <https://doi.org/10.1017/S135246581100004X>.
- Coles, Meredith E., Carle Jordan Wirshba, Jacob Nota, Jessica Schubert, et Breanna A. Grunthal. 2018. « Obsessive compulsive disorder prevalence increases with latitude ». *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* 18 (juillet): 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2018.04.001>.
- Costa, Daniel L. C., Juliana B. Diniz, Guaraci Requena, Marinês A. Joaquim, Christopher Pittenger, Michael H. Bloch, Euripedes C. Miguel, et Roseli G. Shavitt. 2017. « Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine Augmentation for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 78 (7): e766-73. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11101>.
- Coxon, James P., Cathy M. Stinear, et Winston D. Byblow. 2006. « Intracortical Inhibition during Volitional Inhibition of Prepared Action ». *Journal of Neurophysiology* 95 (6): 3371-83. <https://doi.org/10.1152/jn.01334.2005>.
- Crum, R M, et J C Anthony. 1993. « Cocaine Use and Other Suspected Risk Factors for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Study with Data from the Epidemiologic Catchment Area Surveys ». *Drug and Alcohol Dependence* 31 (3): 281-95.
- D'Angelo, Egidio, Alberto Antonietti, Stefano Casali, Claudia Casellato, Jesus A. Garrido, Niceto Rafael Luque, Lisa Mapelli, et al. 2016. « Modeling the Cerebellar Microcircuit: New Strategies for a Long-Standing Issue ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 10: 176. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00176>.
- Daw, Nathaniel D., Samuel J. Gershman, Ben Seymour, Peter Dayan, et Raymond J. Dolan. 2011. « Model-Based Influences on Humans' Choices and Striatal Prediction Errors ». *Neuron* 69 (6): 1204-15. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.027>.
- Del Casale, Antonio, Chiara Rapinesi, Georgios D. Kotzalidis, Pietro De Rossi, Martina Curto, Delfina Janiri, Silvia Crisculo, et al. 2016. « Executive Functions in Obsessive-Compulsive Disorder: An Activation Likelihood Estimate Meta-Analysis of fMRI Studies ». *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 17 (5): 378-93. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1102323>.
- Demirtas-Tatlidede, Asli, Catarina Freitas, Jennifer R. Cromer, Laura Safar, Dost Ongur, William S. Stone, Larry J. Seidman, Jeremy D. Schmahmann, et Alvaro Pascual-Leone. 2010. « Safety and Proof of Principle Study of Cerebellar Vermal Theta Burst Stimulation in Refractory Schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 124 (1-3): 91-100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.015>.
- Denys, Damiaan, Mariska Mantione, Martijn Figee, Pepijn van den Munckhof, Frank Koerselman, Herman Westenberg, Andries Bosch, et Rick Schuurman. 2010. « Deep Brain Stimulation of the Nucleus

- Accumbens for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder ». *Archives of General Psychiatry* 67 (10): 1061-68. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.122>.
- Denys, Damiaan, Nic van der Wee, Harold J. G. M. van Meegen, et Herman G. M. Westenberg. 2003. « A Double Blind Comparison of Venlafaxine and Paroxetine in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23 (6): 568-75. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095342.32154.54>.
- Dinn, Wayne M., Ayse Aycicegi-Dinn, Fatma Göral, Sacit Karamursel, Ejder Akgun Yildirim, Munevver Hacioglu-Yildirim, David A. Gansler, Deniz Doruk, et Felipe Fregni. 2016. « Treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Insights from an open trial of transcranial direct current stimulation (tDCS) to design a RCT ». *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 22 (3): 146-54. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2016.08.003>.
- Dissanayaka, Thusharika, Maryam Zoghi, Michael Farrell, Gary F. Egan, et Shapour Jaberzadeh. 2017. « Does Transcranial Electrical Stimulation Enhance Corticospinal Excitability of the Motor Cortex in Healthy Individuals? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The European Journal of Neuroscience* 46 (4): 1968-90. <https://doi.org/10.1111/ejn.13640>.
- D'Mello, Anila M., et Catherine J. Stoodley. 2015. « Cerebro-Cerebellar Circuits in Autism Spectrum Disorder ». *Frontiers in Neuroscience* 9: 408. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00408>.
- Dold, Markus, Martin Aigner, Rupert Lanzenberger, et Siegfried Kasper. 2013. « Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 16 (3): 557-74. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000740>.
- Dondé, Clément, Nicholas H. Neufeld, et Pierre A. Geoffroy. 2018. « The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Bipolar Depression, Mania, and Euthymia: A Systematic Review of Preliminary Data ». *The Psychiatric Quarterly*, mai. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9584-5>.
- Donse, Lana, Frank Padberg, Alexander T. Sack, A. John Rush, et Martijn Arns. 2018. « Simultaneous rTMS and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: Clinical Outcomes and Predictors from a Large Naturalistic Study ». *Brain Stimulation* 11 (2): 337-45. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.004>.
- Douglass, H M, T E Moffitt, R Dar, R McGee, et P Silva. 1995. « Obsessive-Compulsive Disorder in a Birth Cohort of 18-Year-Olds: Prevalence and Predictors ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34 (11): 1424-31. <https://doi.org/10.1097/00004583-199511000-00008>.
- Doya, K. 2000. « Complementary Roles of Basal Ganglia and Cerebellum in Learning and Motor Control ». *Current Opinion in Neurobiology* 10 (6): 732-39.
- Du, Xiaoming, et L. Elliot Hong. 2018. « Test-Retest Reliability of Short-Interval Intracortical Inhibition and Intracortical Facilitation in Patients with Schizophrenia ». *Psychiatry Research* 267 (septembre): 575-81. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.014>.
- Dun, Kim van, Hiroshi Mitoma, et Mario Manto. 2018. « Cerebellar Cortex as a Therapeutic Target for Neurostimulation ». *Cerebellum (London, England)*, octobre. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0976-8>.
- Dundas, J. E., G. W. Thickbroom, et F. L. Mastaglia. 2007. « Perception of Comfort during Transcranial DC Stimulation: Effect of NaCl Solution Concentration Applied to Sponge Electrodes ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (5): 1166-70. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.010>.
- D'Urso, Giordano, Andre R. Brunoni, Maria Pia Mazzaferro, Annalisa Anastasia, Andrea de Bartolomeis, et Antonio Mantovani. 2016. « Transcranial Direct Current Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized, Controlled, Partial Crossover Trial ». *Depression and Anxiety* 33 (12): 1132-40. <https://doi.org/10.1002/da.22578>.

- D'Urso, Giordano, Andre Russowsky Brunoni, Annalisa Anastasia, Marco Micillo, Andrea de Bartolomeis, et Antonio Mantovani. 2015. « Polarity-Dependent Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neurocase*, mai, 1-5.
<https://doi.org/10.1080/13554794.2015.1045522>.
- Dutra, T. G., A. Baltar, et K. K. Monte-Silva. 2016. « Motor Cortex Excitability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Research in Developmental Disabilities* 56 (septembre): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.01.022>.
- Edwards, Dylan, Mar Cortes, Abhishek Datta, Preet Minhas, Eric M. Wassermann, et Marom Bikson. 2013. « Physiological and Modeling Evidence for Focal Transcranial Electrical Brain Stimulation in Humans: A Basis for High-Definition tDCS ». *NeuroImage* 74 (juillet): 266-75.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042>.
- Ehiobuche, I. 1988. « Obsessive-Compulsive Neurosis in Relation to Parental Child-Rearing Patterns amongst the Greek, Italian, and Anglo-Australian Subjects ». *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* 344: 115-20.
- Eisen, Jane L, Maria A Mancebo, Anthony Pinto, Meredith E Coles, Maria E Pagano, Robert Stout, et Steven A Rasmussen. 2006. « Impact of Obsessive-Compulsive Disorder on Quality of Life ». *Comprehensive Psychiatry* 47 (4): 270-75. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2005.11.006>.
- El Mansari, Mostafa, et Pierre Blier. 2006. « Mechanisms of Action of Current and Potential Pharmacotherapies of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (3): 362-73. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.005>.
- Elbeh, Khaled A. M., Yasser M. B. Elserogy, Hossam E. Khalifa, Mohamed A. Ahmed, Mahmoud H. Hafez, et Eman M. Khedr. 2016. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorders: Double Blind Randomized Clinical Trial ». *Psychiatry Research* 238 (avril): 264-69. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.031>.
- Eng, Goi Khia, Kang Sim, et Shen-Hsing Annabel Chen. 2015. « Meta-Analytic Investigations of Structural Grey Matter, Executive Domain-Related Functional Activations, and White Matter Diffusivity in Obsessive Compulsive Disorder: An Integrative Review ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 52 (mai): 233-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.002>.
- Esmailpour, Zeinab, Paola Marangolo, Benjamin M. Hampstead, Sven Bestmann, Elisabeth Galletta, Helena Knotkova, et Marom Bikson. 2018. « Incomplete Evidence That Increasing Current Intensity of tDCS Boosts Outcomes ». *Brain Stimulation* 11 (2): 310-21.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.002>.
- European Medicines Agency. 2005. « Clinical investigation of medicinal products for the treatment of obsessive compulsive disorder ».
- Farias da Guarda, Suzete Nascimento, Leonardo G. Cohen, Marco da Cunha Pinho, Fábio Iuji Yamamoto, Paulo Eurípedes Marchiori, Milberto Scaff, et Adriana Bastos Conforto. 2010. « Interhemispheric Asymmetry of Corticomotor Excitability after Chronic Cerebellar Infarcts ». *Cerebellum (London, England)* 9 (3): 398-404. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0176-7>.
- FDA. 2018. « Press Announcements - FDA Permits Marketing of Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Obsessive Compulsive Disorder ». WebContent. 17 août 2018.
<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm617244.htm>.
- Fernández de la Cruz, Lorena, Nadia Micali, Samuel Roberts, Cynthia Turner, Eriko Nakatani, Isobel Heyman, et David Mataix-Cols. 2013. « Are the Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder Temporally Stable in Children/Adolescents? A Prospective Naturalistic Study ». *Psychiatry Research* 209 (2): 196-201. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.033>.
- Fernandez, Thomas V., James F. Leckman, et Christopher Pittenger. 2018. « Genetic Susceptibility in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Handbook of Clinical Neurology* 148: 767-81.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00049-1>.

- Ferrucci, Roberta, et Alberto Priori. 2014. « Transcranial Cerebellar Direct Current Stimulation (tcDCS): Motor Control, Cognition, Learning and Emotions ». *NeuroImage* 85 Pt 3 (janvier): 918-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.122>.
- Fettes, Peter, Laura Schulze, et Jonathan Downar. 2017. « Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 11: 25. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00025>.
- Figeé, Martijn, Judy Luijckes, Ruud Smolders, Carlos-Eduardo Valencia-Alfonso, Guido van Wingen, Bart de Kwaastent, Mariska Mantione, et al. 2013. « Deep Brain Stimulation Restores Frontostriatal Network Activity in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Nature Neuroscience* 16 (4): 386-87. <https://doi.org/10.1038/nn.3344>.
- Figeé, Martijn, Ilse Wielaard, Ali Mazaheri, et Damiaan Denys. 2013. « Neurosurgical Targets for Compulsivity: What Can We Learn from Acquired Brain Lesions? ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37 (3): 328-39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.005>.
- Fineberg, Naomi A., Samar Reghunandan, Helen B. Simpson, Katharine A. Phillips, Margaret A. Richter, Keith Matthews, Dan J. Stein, et al. 2015. « Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): Practical Strategies for Pharmacological and Somatic Treatment in Adults ». *Psychiatry Research* 227 (1): 114-25. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.003>.
- Flegr, Jaroslav, et Jiří Horáček. 2018. « Toxoplasmosis, but Not Borreliosis, Is Associated with Psychiatric Disorders and Symptoms ». *Schizophrenia Research*, février. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.008>.
- Florian, J., M. Müller-Dahlhaus, Yali Liu, et Ulf Ziemann. 2008. « Inhibitory Circuits and the Nature of Their Interactions in the Human Motor Cortex a Pharmacological TMS Study ». *The Journal of Physiology* 586 (2): 495-514. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142059>.
- Foa, Edna B, M J Kozak, W K Goodman, E Hollander, M A Jenike, et S A Rasmussen. 1995. « DSM-IV Field Trial: Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 152 (1): 90-96.
- Fontenelle, Leonardo F, Mauro V Mendlowicz, Carla Marques, et Marcio Versiani. 2004. « Trans-Cultural Aspects of Obsessive-Compulsive Disorder: A Description of a Brazilian Sample and a Systematic Review of International Clinical Studies ». *Journal of Psychiatric Research* 38 (4): 403-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2003.12.004>.
- Fontenelle, Leonardo F, Mauro V Mendlowicz, et Marcio Versiani. 2006. « The Descriptive Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (3): 327-37. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.001>.
- Forray, Ariadna, Mariel Focseneanu, Brian Pittman, Christopher J McDougle, et C Neill Epperson. 2010. « Onset and Exacerbation of Obsessive-Compulsive Disorder in Pregnancy and the Postpartum Period ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (8): 1061-68. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05381blu>.
- Franzkowiak, Stephanie, Bettina Pollok, Katja Biermann-Ruben, Martin Südmeyer, Jennifer Paszek, Götz Thomalla, Melanie Jonas, Michael Orth, Alexander Münchau, et Alfons Schnitzler. 2012. « Motor-Cortical Interaction in Gilles de La Tourette Syndrome ». *PloS One* 7 (1): e27850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027850>.
- Fridriksson, Julius, Jordan Elm, Brielle C. Stark, Alexandra Basilakos, Chris Rorden, Souvik Sen, Mark S. George, Michelle Gottfried, et Leonardo Bonilha. 2018. « BDNF Genotype and tDCS Interaction in Aphasia Treatment ». *Brain Stimulation*, août. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.009>.
- Fridriksson, Julius, Chris Rorden, Jordan Elm, Souvik Sen, Mark S. George, et Leonardo Bonilha. 2018. « Transcranial Direct Current Stimulation vs Sham Stimulation to Treat Aphasia After Stroke: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA Neurology*, août. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2287>.
- Fullana, M A, G Vilagut, S Rojas-Farreras, D Mataix-Cols, R de Graaf, K Demyttenaere, J M Haro, et al. 2010. « Obsessive-Compulsive Symptom Dimensions in the General Population: Results from an

- Epidemiological Study in Six European Countries ». *Journal of Affective Disorders* 124 (3): 291-99. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.020>.
- Fyer, Abby J, Joshua D Lipsitz, Salvatore Mannuzza, Bonnie Aronowitz, et Timothy F Chapman. 2005. « A Direct Interview Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder. I ». *Psychological Medicine* 35 (11): 1611-21. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005441>.
- Galea, Joseph M., Gowri Jayaram, Loni Ajagbe, et Pablo Celnik. 2009. « Modulation of Cerebellar Excitability by Polarity-Specific Noninvasive Direct Current Stimulation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (28): 9115-22. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009>.
- Gandiga, Prateek C., Friedhelm C. Hummel, et Leonardo G. Cohen. 2006. « Transcranial DC Stimulation (tDCS): A Tool for Double-Blind Sham-Controlled Clinical Studies in Brain Stimulation ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117 (4): 845-50. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>.
- Geller, Daniel A., Joseph Biederman, S. Evelyn Stewart, Benjamin Mullin, Andrés Martin, Thomas Spencer, et Stephen V. Faraone. 2003. « Which SSRI? A Meta-Analysis of Pharmacotherapy Trials in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 160 (11): 1919-28. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1919>.
- Geller, Daniel, Carter Petty, Fe Vivas, Jessica Johnson, David Pauls, et Joseph Biederman. 2007. « Further Evidence for Co-Segregation between Pediatric Obsessive Compulsive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Familial Risk Analysis ». *Biological Psychiatry* 61 (12): 1388-94. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.026>.
- Gershuny, Beth S, Lee Baer, Holly Parker, Emily L Gentes, Alison L Infield, et Michael A Jenike. 2008. « Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder ». *Depression and Anxiety* 25 (1): 69-71. <https://doi.org/10.1002/da.20284>.
- Ghaleiha, Ali, Neda Entezari, Amirhossein Modabbernia, Babak Najand, Neda Askari, Mina Tabrizi, Mandana Ashrafi, Reza Hajiaghaee, et Shahin Akhondzadeh. 2013. « Memantine Add-on in Moderate to Severe Obsessive-Compulsive Disorder: Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study ». *Journal of Psychiatric Research* 47 (2): 175-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.015>.
- Gillan, Claire M. 2017. « Habits and goals in OCD ». In *Obsessive-compulsive disorder: Phenomenology, pathophysiology, and treatment*, 161-70. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Gillan, Claire M., Annemieke M. Apergis-Schoute, Sharon Morein-Zamir, Gonzalo P. Urcelay, Akeem Sule, Naomi A. Fineberg, Barbara J. Sahakian, et Trevor W. Robbins. 2015. « Functional Neuroimaging of Avoidance Habits in Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 172 (3): 284-93. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040525>.
- Gillan, Claire M., Sharon Morein-Zamir, Gonzalo P. Urcelay, Akeem Sule, Valerie Voon, Annemieke M. Apergis-Schoute, Naomi A. Fineberg, Barbara J. Sahakian, et Trevor W. Robbins. 2014. « Enhanced Avoidance Habits in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Biological Psychiatry* 75 (8): 631-38. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.002>.
- Gillan, Claire M., Martina Pappmeyer, Sharon Morein-Zamir, Barbara J. Sahakian, Naomi A. Fineberg, Trevor W. Robbins, et Sanne de Wit. 2011. « Disruption in the Balance between Goal-Directed Behavior and Habit Learning in Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 168 (7): 718-26. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10071062>.
- Gillan, Claire M., Trevor W. Robbins, Barbara J. Sahakian, Odile A. van den Heuvel, et Guido van Wingen. 2016. « The Role of Habit in Compulsivity ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 26 (5): 828-40. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.033>.

- Giordano, James, Marom Bikson, Emily S. Kappenman, Vincent P. Clark, H. Branch Coslett, Michael R. Hamblin, Roy Hamilton, et al. 2017. « Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation ». *Dose-Response: A Publication of International Hormesis Society* 15 (1): 1559325816685467. <https://doi.org/10.1177/1559325816685467>.
- Goldsworthy, Mitchell R., Julia B. Pitcher, et Michael C. Ridding. 2015. « Spaced Noninvasive Brain Stimulation: Prospects for Inducing Long-Lasting Human Cortical Plasticity ». *Neurorehabilitation and Neural Repair* 29 (8): 714-21. <https://doi.org/10.1177/1545968314562649>.
- Gomes, Pablo Vinicius Oliveira, Joaquim Pereira Brasil-Neto, Nasser Allam, et Everton Rodrigues de Souza. 2012. « A Randomized, Double-Blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder with Three-Month Follow-Up ». *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 24 (4): 437-43. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11100242>.
- Gonzalez, Alejandro, et Michael P. Philpot. 1998. « Late-Onset Startle Syndrome and Obsessive Compulsive Disorder ». *Behavioural Neurology* 11 (2): 113-16.
- Goodman, W K, L H Price, S A Rasmussen, C Mazure, P Delgado, G R Heninger, et D S Charney. 1989. « The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity ». *Archives of general psychiatry* 46 (11): 1012-16.
- Goodman, Wayne K., Kelly D. Foote, Benjamin D. Greenberg, Nikki Ricciuti, Russell Bauer, Herbert Ward, Nathan A. Shapira, et al. 2010. « Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive Disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design ». *Biological Psychiatry* 67 (6): 535-42. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.028>.
- Gothelf, Doron, Orit Aharonovsky, Netta Horesh, Tal Carty, et Alan Apter. 2004. « Life Events and Personality Factors in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder and Other Anxiety Disorders ». *Comprehensive Psychiatry* 45 (3): 192-98. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2004.02.010>.
- Graaf, Ron de, Saskia van Dorsselaer, Margreet ten Have, Casper Schoemaker, et Wilma A M Vollebergh. 2005. « Seasonal Variations in Mental Disorders in the General Population of a Country with a Maritime Climate: Findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study ». *American Journal of Epidemiology* 162 (7): 654-61. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi264>.
- Graat, Ilse, Martijn Figee, et Damiaan Denys. 2017. « The Application of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Psychiatric Disorders ». *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)* 29 (2): 178-90. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1282439>.
- Grant, Paul J., Lisa A. Joseph, Cristan A. Farmer, David A. Luckenbaugh, Lorraine C. Lougee, Carlos A. Zarate, et Susan E. Swedo. 2014. « 12-Week, Placebo-Controlled Trial of Add-on Riluzole in the Treatment of Childhood-Onset Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39 (6): 1453-59. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.343>.
- Greenberg, B. D., M. S. George, J. D. Martin, J. Benjamin, T. E. Schlaepfer, M. Altemus, E. M. Wassermann, R. M. Post, et D. L. Murphy. 1997. « Effect of Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Preliminary Study ». *The American Journal of Psychiatry* 154 (6): 867-69. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.867>.
- Greenberg, B. D., U. Ziemann, G. Corá-Locatelli, A. Harmon, D. L. Murphy, J. C. Keel, et E. M. Wassermann. 2000. « Altered Cortical Excitability in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neurology* 54 (1): 142-47.
- Greenberg, B. D., U. Ziemann, A. Harmon, D. L. Murphy, et E. M. Wassermann. 1998. « Decreased Neuronal Inhibition in Cerebral Cortex in Obsessive-Compulsive Disorder on Transcranial Magnetic Stimulation ». *Lancet (London, England)* 352 (9131): 881-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60009-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60009-8).

- Greenberg, David, et E Witzum. 1994. « The Influence of Cultural Factors on Obsessive Compulsive Disorder: Religious Symptoms in a Religious Society ». *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 31 (3): 211-20.
- Gremel, Christina M., et Rui M. Costa. 2013. « Orbitofrontal and Striatal Circuits Dynamically Encode the Shift between Goal-Directed and Habitual Actions ». *Nature Communications* 4: 2264. <https://doi.org/10.1038/ncomms3264>.
- Grillault Laroche, Diane, et Adeline Gaillard. 2016. « Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in Schizophrenia Patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): Review and Hypotheses ». *Psychiatry Research* 246: 119-28. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.031>.
- Grimaldi, G, G P Argyropoulos, A Boehringer, P Celnik, M J Edwards, R Ferrucci, J M Galea, et al. 2014. « Non-Invasive Cerebellar Stimulation--a Consensus Paper ». *Cerebellum (London, England)* 13 (1): 121-38. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0514-7>.
- Groppa, S., A. Oliviero, A. Eisen, A. Quartarone, L. G. Cohen, V. Mall, A. Kaelin-Lang, et al. 2012. « A Practical Guide to Diagnostic Transcranial Magnetic Stimulation: Report of an IFCN Committee ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 123 (5): 858-82. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>.
- Grosprêtre, Sidney, Célia Ruffino, et Florent Lebon. 2016. « Motor Imagery and Cortico-Spinal Excitability: A Review ». *European Journal of Sport Science* 16 (3): 317-24. <https://doi.org/10.1080/17461391.2015.1024756>.
- Gruner, Patricia, Alan Anticevic, Daeyeol Lee, et Christopher Pittenger. 2016. « Arbitration between Action Strategies in Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 22 (2): 188-98. <https://doi.org/10.1177/1073858414568317>.
- Gruner, Patricia, et Christopher Pittenger. 2017. « Cognitive Inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuroscience* 345: 243-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.030>.
- Gürsel, Deniz A., Mihai Avram, Christian Sorg, Felix Brandl, et Kathrin Koch. 2018. « Frontoparietal Areas Link Impairments of Large-Scale Intrinsic Brain Networks with Aberrant Fronto-Striatal Interactions in OCD: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 87 (avril): 151-60. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.016>.
- Haghighi, Mohammad, Leila Jahangard, Hamid Mohammad-Beigi, Hafez Bajoghli, Hassan Hafezian, Alireza Rahimi, Hamid Afshar, Edith Holsboer-Trachsler, et Serge Brand. 2013. « In a Double-Blind, Randomized and Placebo-Controlled Trial, Adjuvant Memantine Improved Symptoms in Inpatients Suffering from Refractory Obsessive-Compulsive Disorders (OCD) ». *Psychopharmacology* 228 (4): 633-40. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3067-z>.
- Hamani, Clement, Julie Pilitsis, Anand I. Rughani, Joshua M. Rosenow, Parag G. Patil, Konstantin S. Slavin, Aviva Abosch, et al. 2014. « 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* 75 (4): 327-333; quiz 333. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000499>.
- Han, C. F., et D. Jiang. 2015. « Effect of slow frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) combined with fluvoxamine on obsessivecompulsive disorder in maintenance stage. ». *J. Psychiatry* 28: 446-48.
- Hantouche, E G, S Lancrenon, M Bouhassira, V Ravily, et M L Bourgeois. 1997. « [Repeat evaluation of impulsiveness in a cohort of 155 patients with obsessive-compulsive disorder: 12 months prospective follow-up] ». *L'Encéphale* 23 (2): 83-90.
- Haq, Ihtsham U., Kelly D. Foote, Wayne K. Goodman, Nicola Ricciuti, Herbert Ward, Atchar Sudhyadhom, Charles E. Jacobson, Mustafa S. Siddiqui, et Michael S. Okun. 2010. « A Case of Mania Following

- Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 88 (5): 322-28. <https://doi.org/10.1159/000319960>.
- Harquel, Sylvain, Lysianne Beynel, Nathalie Guyader, Christian Marendaz, Olivier David, et Alan Chauvin. 2016. « CortExTool: A Toolbox for Processing Motor Cortical Excitability Measurements by Transcranial Magnetic Stimulation ». <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01390016/document>.
- Harris, G. J., R. Hoehn-Saric, R. Lewis, G. D. Pearlson, et C. Streeter. 1994. « Mapping of SPECT Regional Cerebral Perfusion Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Human Brain Mapping* 1 (4): 237-48. <https://doi.org/10.1002/hbm.460010403>.
- Harrison, Ben J, Jesus Pujol, Narcis Cardoner, Joan Deus, Pino Alonso, Marina López-Solà, Oren Contreras-Rodríguez, et al. 2013. « Brain Corticostriatal Systems and the Major Clinical Symptom Dimensions of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Biological Psychiatry* 73 (4): 321-28. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.006>.
- Hartmann, Tue, Sanne Vandborg, Raben Rosenberg, Leif Sørensen, et Poul Videbech. 2016. « Increased Fractional Anisotropy in Cerebellum in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Acta Neuropsychiatrica* 28 (3): 141-48. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.57>.
- Hassani, O. K., H. C. Cromwell, et W. Schultz. 2001. « Influence of Expectation of Different Rewards on Behavior-Related Neuronal Activity in the Striatum ». *Journal of Neurophysiology* 85 (6): 2477-89. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.6.2477>.
- Hassanzahraee, Maryam, Maryam Zoghi, et Shapour Jaberzadeh. 2018. « How Different Priming Stimulations Affect the Corticospinal Excitability Induced by Noninvasive Brain Stimulation Techniques: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Reviews in the Neurosciences*, mars. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0111>.
- Haute Autorité de Santé. 2005. « Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle ».
- Hawken, Emily R., Dancho Dilkov, Emil Kaludiev, Selcuk Simek, Felicia Zhang, et Roumen Milev. 2016. « Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Multi-Site Study ». *International Journal of Molecular Sciences* 17 (3): 420. <https://doi.org/10.3390/ijms17030420>.
- Hazari, Nandita, Janardhanan C. Narayanaswamy, Harleen Chhabra, Anushree Bose, Ganesan Venkatasubramanian, et Y. C. Janardhan Reddy. 2016. « Response to Transcranial Direct Current Stimulation in a Case of Episodic Obsessive Compulsive Disorder ». *The Journal of ECT* 32 (2): 144-46. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000309>.
- Heath, R. G., R. C. Llewellyn, et A. M. Rouchell. 1980. « The Cerebellar Pacemaker for Intractable Behavioral Disorders and Epilepsy: Follow-up Report ». *Biological Psychiatry* 15 (2): 243-56.
- Heinzel, Stephan, Christian Kaufmann, Rosa Grützmann, Robert Hummel, Julia Klawohn, Anja Riesel, Katharina Bey, Leonhard Lennertz, Michael Wagner, et Norbert Kathmann. 2018. « Neural Correlates of Working Memory Deficits and Associations to Response Inhibition in Obsessive Compulsive Disorder ». *NeuroImage. Clinical* 17: 426-34. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.039>.
- Heise, K.-F., B. Steven, G. Liuzzi, G. Thomalla, M. Jonas, K. Müller-Vahl, P. Sauseng, A. Münchau, C. Gerloff, et F. C. Hummel. 2010. « Altered Modulation of Intracortical Excitability during Movement Preparation in Gilles de La Tourette Syndrome ». *Brain: A Journal of Neurology* 133 (Pt 2): 580-90. <https://doi.org/10.1093/brain/awp299>.
- Heit. 2013. « Stimulation transcrânienne directe à courant continu, ou transcranial direct current stimulation : tDCS, chez les patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif pharmacorésistant ». <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/62dccea7-c863-4304-973c-a218417ff8c1>.
- Hermesen, A. M., A. Haag, C. Duddek, K. Balkenhol, H. Bugiel, S. Bauer, V. Mylius, K. Menzler, et F. Rosenow. 2016. « Test-Retest Reliability of Single and Paired Pulse Transcranial Magnetic

- Stimulation Parameters in Healthy Subjects ». *Journal of the Neurological Sciences* 362 (mars): 209-16. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.039>.
- Himle, Joseph A, Jordana R Muroff, Robert Joseph Taylor, Raymond E Baser, Jamie M Abelson, Gregory L Hanna, James L Abelson, et James S Jackson. 2008. « Obsessive-Compulsive Disorder among African Americans and Blacks of Caribbean Descent: Results from the National Survey of American Life ». *Depression and Anxiety* 25 (12): 993-1005. <https://doi.org/10.1002/da.20434>.
- Hinds, Andrea L., Erik Z. Woody, Michael Van Ameringen, Louis A. Schmidt, et Henry Szechtman. 2012. « When Too Much Is Not Enough: Obsessive-Compulsive Disorder as a Pathology of Stopping, rather than Starting ». *PloS One* 7 (1): e30586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030586>.
- Hirschtritt, Matthew E., Michael H. Bloch, et Carol A. Mathews. 2017. « Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment ». *JAMA* 317 (13): 1358-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2200>.
- Ho, Kerrie-Anne, Siwei Bai, Donel Martin, Angelo Alonzo, Socrates Dokos, Pablo Puras, et Colleen K. Loo. 2014. « A Pilot Study of Alternative Transcranial Direct Current Stimulation Electrode Montages for the Treatment of Major Depression ». *Journal of Affective Disorders* 167: 251-58. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.022>.
- Hood, Sean D., Annabel Broyd, Hayley Robinson, Jessica Lee, Abdul-Rahman Hudaib, et Dana A. Hince. 2017. « Effects of Tryptophan Depletion on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Remitted Patients with Obsessive Compulsive Disorder ». *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 31 (12): 1615-23. <https://doi.org/10.1177/0269881117736916>.
- Horwath, E, et M M Weissman. 2000. « The Epidemiology and Cross-National Presentation of Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Psychiatric Clinics of North America* 23 (3): 493-507.
- Hou, Jingming, Wenjing Wu, Yun Lin, Jian Wang, Daiquan Zhou, Junwei Guo, Shanshan Gu, et al. 2012. « Localization of Cerebral Functional Deficits in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Resting-State fMRI Study ». *Journal of Affective Disorders* 138 (3): 313-21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.022>.
- Hou, Jing-Ming, Ming Zhao, Wei Zhang, Ling-Heng Song, Wen-Jing Wu, Jian Wang, Dai-Quan Zhou, et al. 2014. « Resting-State Functional Connectivity Abnormalities in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Their Healthy First-Degree Relatives ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 39 (5): 304-11.
- Houk, J. C., C. Bastianen, D. Fansler, A. Fishbach, D. Fraser, P. J. Reber, S. A. Roy, et L. S. Simo. 2007. « Action Selection and Refinement in Subcortical Loops through Basal Ganglia and Cerebellum ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 362 (1485): 1573-83. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2063>.
- Hout, Marcel van den, Merel Kindt, Titia Weiland, et Madelon Peters. 2002. « Instructed Neutralization, Spontaneous Neutralization and Prevented Neutralization after an Obsession-like Thought ». *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 33 (3-4): 177-89.
- Hu, Xinyu, Mingying Du, Lizhou Chen, Lei Li, Ming Zhou, Lianqing Zhang, Qi Liu, et al. 2017. « Meta-Analytic Investigations of Common and Distinct Grey Matter Alterations in Youths and Adults with Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 78 (juillet): 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.012>.
- Huang, Ying-Zu, Ming-Kue Lu, Andrea Antal, Joseph Classen, Michael Nitsche, Ulf Ziemann, Michael Ridding, et al. 2017. « Plasticity Induced by Non-Invasive Transcranial Brain Stimulation: A Position Paper ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 128 (11): 2318-29. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>.
- Huff, Wolfgang, Doris Lenartz, Michael Schormann, Sun-Hee Lee, Jens Kuhn, Anastosios Koulousakis, Juergen Mai, et al. 2010. « Unilateral Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens in Patients

- with Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: Outcomes after One Year ». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112 (2): 137-43. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.11.006>.
- Hurley, Roanne, et Liana Machado. 2017. « Using tDCS Priming to Improve Brain Function: Can Metaplasticity Provide the Key to Boosting Outcomes? » *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 83 (décembre): 155-59. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.029>.
- Huynh, William, Arun V. Krishnan, Steve Vucic, Cindy S.-Y. Lin, et Matthew C. Kiernan. 2013. « Motor Cortex Excitability in Acute Cerebellar Infarct ». *Cerebellum (London, England)* 12 (6): 826-34. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0493-8>.
- Issari, Yasmin, Ewgeni Jakubovski, Christine A. Bartley, Christopher Pittenger, et Michael H. Bloch. 2016. « Early Onset of Response with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 77 (5): e605-611. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09758>.
- Jackson, Georgina M., Amelia Draper, Katherine Dyke, Sophia E. Pépés, et Stephen R. Jackson. 2015. « Inhibition, Disinhibition, and the Control of Action in Tourette Syndrome ». *Trends in Cognitive Sciences* 19 (11): 655-65. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.08.006>.
- Jacobson, Liron, Meni Koslowsky, et Michal Lavidor. 2012. « tDCS Polarity Effects in Motor and Cognitive Domains: A Meta-Analytical Review ». *Experimental Brain Research* 216 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2891-9>.
- Jahanshahi, Marjan, Ignacio Obeso, John C. Rothwell, et José A. Obeso. 2015. « A Fronto-Striato-Subthalamic-Pallidal Network for Goal-Directed and Habitual Inhibition ». *Nature Reviews. Neuroscience* 16 (12): 719-32. <https://doi.org/10.1038/nrn4038>.
- Jakubovski, Ewgeni, Juliana B Diniz, Carolina Valerio, Victor Fossaluza, Cristina Belotto-Silva, Clarice Gorenstein, Eurípedes Miguel, et Roseli G Shavitt. 2013. « Clinical Predictors of Long-Term Outcome in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Depression and Anxiety* 30 (8): 763-72. <https://doi.org/10.1002/da.22013>.
- Jang, In-Soo, Gwang-Won Kim, et Gwang-Woo Jeong. 2017. « Neuroanatomical Assessment of the Impact of Negative Emotion on Explicit Memory in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuroreport* 28 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000707>.
- Jefferys, J. G. 1995. « Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions ». *Physiological Reviews* 75 (4): 689-723. <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.4.689>.
- Jog, M. S., Y. Kubota, C. I. Connolly, V. Hillegaart, et A. M. Graybiel. 1999. « Building Neural Representations of Habits ». *Science (New York, N.Y.)* 286 (5445): 1745-49.
- Jones, S H, G Thornicroft, M Coffey, et G Dunn. 1995. « A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF) ». *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 166 (5): 654-59.
- Jónsson, H., E. Hougaard, et B. E. Bennedsen. 2011. « Randomized Comparative Study of Group versus Individual Cognitive Behavioural Therapy for Obsessive Compulsive Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123 (5): 387-97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01613.x>.
- Julien, Dominic, Kieron O'Connor, et Frederick Aardema. 2016. « The Inference-Based Approach to Obsessive-Compulsive Disorder: A Comprehensive Review of Its Etiological Model, Treatment Efficacy, and Model of Change ». *Journal of Affective Disorders* 202 (septembre): 187-96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.060>.
- Julien, Dominic, Kieron P O'Connor, et Frederick Aardema. 2009. « Intrusions Related to Obsessive-Compulsive Disorder: A Question of Content or Context? » *Journal of Clinical Psychology* 65 (7): 709-22. <https://doi.org/10.1002/jclp.20578>.
- Jung, H. H., S. J. Kim, D. Roh, J. G. Chang, W. S. Chang, E. J. Kweon, C.-H. Kim, et J. W. Chang. 2015. « Bilateral Thermal Capsulotomy with MR-Guided Focused Ultrasound for Patients with Treatment-

- Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Proof-of-Concept Study ». *Molecular Psychiatry* 20 (10): 1205-11. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.154>.
- Jung, Nikolai H., Igor Delvendahl, Nicola G. Kuhnke, Dieter Hauschke, Sabine Stolle, et Volker Mall. 2010. « Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Does Not Decrease the Variability of Motor-Evoked Potentials ». *Brain Stimulation* 3 (2): 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.003>.
- Kabakov, Anatoli Y., Paul A. Muller, Alvaro Pascual-Leone, Frances E. Jensen, et Alexander Rotenberg. 2012. « Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus ». *Journal of Neurophysiology* 107 (7): 1881-89. <https://doi.org/10.1152/jn.00715.2011>.
- Kahneman, Daniel. 2012. *Thinking, Fast and Slow*. London: Penguin.
- Kalanthroff, Eyal, Amitai Abramovitch, Shari A. Steinman, Jonathan S. Abramowitz, et Helen B. Simpson. 2016. « The chicken or the egg: What drives OCD? » *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* 11 (octobre): 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2016.07.005>.
- Kang, D-H, J S Kwon, J-J Kim, T Youn, H-J Park, M S Kim, D S Lee, et M C Lee. 2003. « Brain Glucose Metabolic Changes Associated with Neuropsychological Improvements after 4 Months of Treatment in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107 (4): 291-97.
- Kang, Jee In, Chan-Hyung Kim, Kee Namkoong, Chang-Il Lee, et Se Joo Kim. 2009. « A Randomized Controlled Study of Sequentially Applied Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 70 (12): 1645-51. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04500>.
- Karno, M, J M Golding, S B Sorenson, et M A Burnam. 1988. « The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in Five US Communities ». *Archives of General Psychiatry* 45 (12): 1094-99.
- Katzman, Martin A., Pierre Bleau, Pierre Blier, Pratap Chokka, Kevin Kjernisted, Michael Van Ameringen, et the Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University. 2014. « Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders ». *BMC Psychiatry* 14 (1): S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.
- Key, Brenda L., Karen Rowa, Peter Bieling, Randi McCabe, et Elizabeth J. Pawluk. 2017. « Mindfulness-Based Cognitive Therapy as an Augmentation Treatment for Obsessive-Compulsive Disorder ». *Clinical Psychology & Psychotherapy*, février. <https://doi.org/10.1002/cpp.2076>.
- Khedr, Eman M., Khaled A. M. Elbeh, Yasser Elserogy, Hossam E. Khalifa, Mohamed A. Ahmed, Mahmoud H. Hafez, Anwar M. Ali, et Noha A. Elfetoh. 2016. « Motor Cortical Excitability in Obsessive-Compulsive Disorder: Transcranial Magnetic Stimulation Study ». *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 46 (2): 135-43. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.02.003>.
- Kichuk, Stephen A, Albina R Torres, Leonardo F Fontenelle, Maria Conceição Rosário, Roseli G Shavitt, Eurípedes C Miguel, Christopher Pittenger, et Michael H Bloch. 2013. « Symptom Dimensions Are Associated with Age of Onset and Clinical Course of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 44 (juillet): 233-39. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.003>.
- Kim, Min Sun, Ho Koo, Sang Who Han, Walter Paulus, Michael A. Nitsche, Yun-Hee Kim, Jin A. Yoon, et Yong-Il Shin. 2017. « Repeated Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Neural Plasticity-Associated Gene Expression in the Rat Cortex and Hippocampus ». *Restorative Neurology and Neuroscience* 35 (2): 137-46. <https://doi.org/10.3233/RNN-160689>.
- Kim, Se Joo, et Chan-Hyung Kim. 2006. « The Genetic Studies of Obsessive-Compulsive Disorder and Its Future Directions ». *Yonsei Medical Journal* 47 (4): 443-54.
- Klein Hofmeijer-Sevink, Mieke, Patricia van Oppen, Harold J van Megen, Neeltje M Batelaan, Danielle C Cath, Nic J A van der Wee, Marcel A van den Hout, et Anton J van Balkom. 2013. « Clinical Relevance

- of Comorbidity in Obsessive Compulsive Disorder: The Netherlands OCD Association Study ». *Journal of Affective Disorders* 150 (3): 847-54. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.014>.
- Klimke, Ansgar, Michael A. Nitsche, Konrad Maurer, et Ursula Voss. 2016. « Case Report: Successful Treatment of Therapy-Resistant OCD With Application of Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) ». *Brain Stimulation* 9 (3): 463-65. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.005>.
- Koran, L M, et H Blair Simpson. 2013. « Guideline Watch (March 2013): Practice guideline for the treatment of obsessive-compulsive disorder. », 2013, Arlington: American Psychiatric Association; 2013. édition.
- Koziol, Leonard F., Deborah Budding, Nancy Andreasen, Stefano D'Arrigo, Sara Bulgheroni, Hiroshi Imamizu, Masao Ito, et al. 2014. « Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition ». *Cerebellum (London, England)* 13 (1): 151-77. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>.
- Kushner, Matt G., Suck Won Kim, Christopher Donahue, Paul Thuras, David Adson, Michael Kotlyar, James McCabe, Jillian Peterson, et Edna B. Foa. 2007. « D-Cycloserine Augmented Exposure Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder ». *Biological Psychiatry* 62 (8): 835-38. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.020>.
- Lafleur, Daniel L, Carter Petty, Elizabeth Mancuso, Katherine McCarthy, Joseph Biederman, Alyssa Faro, Hannah C Levy, et Daniel A Geller. 2011. « Traumatic Events and Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adolescents: Is There a Link? » *Journal of Anxiety Disorders* 25 (4): 513-19. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.12.005>.
- Lange, Klaus W, Katharina M Lange, Joachim Hauser, Lara Tucha, et Oliver Tucha. 2012. « Circadian Rhythms in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 119 (10): 1077-83. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0805-z>.
- Lázaro, Luisa, Anna Calvo, Ana G. Ortiz, Ana E. Ortiz, Astrid Morer, Elena Moreno, Rosa Calvo, et Núria Bargallo. 2014. « Microstructural Brain Abnormalities and Symptom Dimensions in Child and Adolescent Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study ». *Depression and Anxiety* 31 (12): 1007-17. <https://doi.org/10.1002/da.22330>.
- Le Jeune, Florence, Marc Vérin, Karim N'Diaye, Dominique Drapier, Emmanuelle Leray, Sophie Tezenas Du Montcel, Nicolas Baup, et al. 2010. « Decrease of Prefrontal Metabolism after Subthalamic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Positron Emission Tomography Study ». *Biological Psychiatry* 68 (11): 1016-22. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.033>.
- Lebowitz, Eli R., Kaitlyn E. Panza, Jessica Su, et Michael H. Bloch. 2012. « Family Accommodation in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Expert Review of Neurotherapeutics* 12 (2): 229-38. <https://doi.org/10.1586/ern.11.200>.
- Leckman, James F, Damiaan Denys, H Blair Simpson, David Mataix-Cols, Eric Hollander, Sanjaya Saxena, Euripedes C Miguel, et al. 2010. « Obsessive-Compulsive Disorder: A Review of the Diagnostic Criteria and Possible Subtypes and Dimensional Specifiers for DSM-V ». *Depression and Anxiety* 27 (6): 507-27. <https://doi.org/10.1002/da.20669>.
- Lee, H-J, et S-M Kwon. 2003. « Two Different Types of Obsession: Autogenous Obsessions and Reactive Obsessions ». *Behaviour Research and Therapy* 41 (1): 11-29.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S. Ayache, Chris Baeken, David H. Benninger, Roberto M. Cantello, et al. 2014. « Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 125 (11): 2150-2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, Andrea Antal, Samar S. Ayache, David H. Benninger, Jérôme Brunelin, Filippo Cogiamanian, Maria Cotelli, et al. 2017. « Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the*

International Federation of Clinical Neurophysiology 128 (1): 56-92.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>.

- Li, Ying, Luana Marques, Devon E Hinton, Yuan Wang, et Ze-Ping Xiao. 2009. « Symptom Dimensions in Chinese Patients with Obsessive-Compulsive Disorder ». *CNS Neuroscience & Therapeutics* 15 (3): 276-82. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00099.x>.
- Liepert, J., T. Kucinski, O. Tüscher, F. Pawlas, T. Bäumer, et C. Weiller. 2004. « Motor Cortex Excitability after Cerebellar Infarction ». *Stroke* 35 (11): 2484-88.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143152.45801.ca>.
- Liljeholm, Mimi, Simon Dunne, et John P. O'Doherty. 2015. « Differentiating Neural Systems Mediating the Acquisition vs. Expression of Goal-Directed and Habitual Behavioral Control ». *The European Journal of Neuroscience* 41 (10): 1358-71. <https://doi.org/10.1111/ejn.12897>.
- Lissemore, Jennifer I., Debbie Sookman, Paul Gravel, Alexandre Berney, Amir Barsoum, Mirko Diksic, Thomas E. Nordahl, et al. 2018. « Brain Serotonin Synthesis Capacity in Obsessive-Compulsive Disorder: Effects of Cognitive Behavioral Therapy and Sertraline ». *Translational Psychiatry* 8 (1): 82. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0128-4>.
- Luigjes, Judy, Mariska Mantione, Wim van den Brink, P. Richard Schuurman, Pepijn van den Munckhof, et Damiaan Denys. 2011. « Deep Brain Stimulation Increases Impulsivity in Two Patients with Obsessive-Compulsive Disorder ». *International Clinical Psychopharmacology* 26 (6): 338-40. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834af505>.
- Luo, X., M. Huang, et X. Ye. 2015. « Luo, X.-f, Huang, M.-l, Ye, X.-j, 2015. Controlled clinical study of sertraline alone or combined repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. » *J. Clin. Psychiatry* 25: 238-40.
- Luyten, L., S. Hendrickx, S. Raymaekers, L. Gabriëls, et B. Nuttin. 2016. « Electrical Stimulation in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Alleviates Severe Obsessive-Compulsive Disorder ». *Molecular Psychiatry* 21 (9): 1272-80. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.124>.
- Ma, Xiaoyan, Yueqin Huang, Liwei Liao, et Yi Jin. 2014. « A Randomized Double-Blinded Sham-Controlled Trial of α Electroencephalogram-Guided Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder ». *Chinese Medical Journal* 127 (4): 601-6.
- Maia, Tiago V, Rebecca E Cooney, et Bradley S Peterson. 2008. « The Neural Bases of Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adults ». *Development and Psychopathology* 20 (4): 1251-83. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000606>.
- Mallet, Luc, Mircea Polosan, Nematollah Jaafari, Nicolas Baup, Marie-Laure Welter, Denys Fontaine, Sophie Tezenas du Montcel, et al. 2008. « Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive-Compulsive Disorder ». *The New England Journal of Medicine* 359 (20): 2121-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514>.
- Mansari, M. el, C. Bouchard, et P. Blier. 1995. « Alteration of Serotonin Release in the Guinea Pig Orbito-Frontal Cortex by Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Relevance to Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 13 (2): 117-27. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00045-F](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00045-F).
- Mansur, Carlos Gustavo, Martin Luiz Myczkowki, Sergio de Barros Cabral, Maria do Carmo Breda Sartorelli, Bianca Boura Bellini, Alvaro Machado Dias, Marcio Antonini Bernik, et Marco Antonio Marcolin. 2011. « Placebo Effect after Prefrontal Magnetic Stimulation in the Treatment of Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 14 (10): 1389-97. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000575>.
- Mantovani, Antonio, Sarah H. Lisanby, Fulvio Pieraccini, Monica Ulivelli, Paolo Castrogiovanni, et Simone Rossi. 2006. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) and Tourette's Syndrome (TS) ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 9 (1): 95-100. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005729>.

- Mantovani, Antonio, Simone Rossi, Bruce D. Bassi, Helen B. Simpson, Brian A. Fallon, et Sarah H. Lisanby. 2013. « Modulation of Motor Cortex Excitability in Obsessive-Compulsive Disorder: An Exploratory Study on the Relations of Neurophysiology Measures with Clinical Outcome ». *Psychiatry Research* 210 (3): 1026-32. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.054>.
- Mantovani, Antonio, Helen B. Simpson, Brian A. Fallon, Simone Rossi, et Sarah H. Lisanby. 2010. « Randomized Sham-Controlled Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 13 (2): 217-27. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990435>.
- Marinova, Zoya, De-Maw Chuang, et Naomi Fineberg. 2017. « Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Current Neuropharmacology*, mars. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170320104237>.
- Marsden, Zoe, Karina Lovell, David Blore, Shehzad Ali, et Jaime Delgado. 2017. « A Randomized Controlled Trial Comparing EMDR and CBT for Obsessive-Compulsive Disorder ». *Clinical Psychology & Psychotherapy*, juillet. <https://doi.org/10.1002/cpp.2120>.
- Martin, Donel M., Adriano Moffa, Stevan Nikolin, Djamilia Bennabi, André R. Brunoni, William Flannery, Emmanuel Haffen, et al. 2018. « Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Patients with Major Depressive Disorder: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised, Sham-Controlled Trials ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 90 (juillet): 137-45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.008>.
- Mataix-Col, D, Randy O Frost, Alberto Pertusa, Lee Anna Clark, Sanjaya Saxena, James F Leckman, Dan J Stein, Hisato Matsunaga, et Sabine Wilhelm. 2010. « Hoarding Disorder: A New Diagnosis for DSM-V? ». *Depression and Anxiety* 27 (6): 556-72. <https://doi.org/10.1002/da.20693>.
- Mataix-Cols, D. 2006. « Deconstructing Obsessive-Compulsive Disorder: A Multidimensional Perspective ». *Current Opinion in Psychiatry* 19 (1): 84-89. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000194809.98967.49>.
- Mataix-Cols, D, Marcus Boman, Benedetta Monzani, Christian Rück, Eva Serlachius, Niklas Långström, et Paul Lichtenstein. 2013. « Population-Based, Multigenerational Family Clustering Study of Obsessive-Compulsive Disorder ». *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)* 70 (7): 709-17. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3>.
- Mataix-Cols, D, L Fernández de la Cruz, T Nakao, et A Pertusa. 2011. « Testing the Validity and Acceptability of the Diagnostic Criteria for Hoarding Disorder: A DSM-5 Survey ». *Psychological Medicine* 41 (12): 2475-84. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000754>.
- Mataix-Cols, D, Maria Conceição do Rosario-Campos, et James F Leckman. 2005. « A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 162 (2): 228-38. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.228>.
- Mataix-Cols, David, Lorena Fernández de la Cruz, Ashley E. Nordsletten, Fabian Lenhard, Kayoko Isomura, et Helen Blair Simpson. 2016. « Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder ». *World Psychiatry* 15 (1): 80-81. <https://doi.org/10.1002/wps.20299>.
- Mataix-Cols, David, Alberto Pertusa, et John Snowden. 2011. « Neuropsychological and Neural Correlates of Hoarding: A Practice-Friendly Review ». *Journal of Clinical Psychology* 67 (5): 467-76. <https://doi.org/10.1002/jclp.20791>.
- Mataix-Cols, David, Sarah Wooderson, Natalia Lawrence, Michael J. Brammer, Anne Speckens, et Mary L. Phillips. 2004. « Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Archives of General Psychiatry* 61 (6): 564-76. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.564>.
- Mathews, Carol A, Nirmaljit Kaur, et Murray B Stein. 2008. « Childhood Trauma and Obsessive-Compulsive Symptoms ». *Depression and Anxiety* 25 (9): 742-51. <https://doi.org/10.1002/da.20316>.

- Mathis, Maria Alice de, Pedro de Alvarenga, Guilherme Funaro, Ricardo Cezar Torresan, Ivanil Moraes, Albina Rodrigues Torres, Monica L Zilberman, et Ana Gabriela Hounie. 2011. « Gender Differences in Obsessive-Compulsive Disorder: A Literature Review ». *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)* 33 (4): 390-99.
- McCarthy, Margaret M, et Arthur P Arnold. 2011. « Reframing Sexual Differentiation of the Brain ». *Nature Neuroscience* 14 (6): 677-83. <https://doi.org/10.1038/nn.2834>.
- McGuire, Joseph F, Eric A Storch, Adam B Lewin, Lawrence H Price, Steven A Rasmussen, et Wayne K Goodman. 2012. « The Role of Avoidance in the Phenomenology of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Comprehensive Psychiatry* 53 (2): 187-94. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.03.002>.
- McIntyre, Cameron C., et Philip J. Hahn. 2010. « Network Perspectives on the Mechanisms of Deep Brain Stimulation ». *Neurobiology of Disease* 38 (3): 329-37. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.022>.
- Merkel, W T, C A Pollard, R L Wiener, et C R Staebler. 1993. « Perceived Parental Characteristics of Patients with Obsessive Compulsive Disorder, Depression, and Panic Disorder ». *Child Psychiatry and Human Development* 24 (1): 49-57.
- Meyer, V. 1966. « Modification of expectations in cases with obsessional rituals ». *Behaviour Research and Therapy* 4 (1-2): 273-80. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(66\)90083-0](https://doi.org/10.1016/0005-7967(66)90083-0).
- Middleton, F. A., et P. L. Strick. 1996. « Basal Ganglia and Cerebellar Output Influences Non-Motor Function ». *Molecular Psychiatry* 1 (6): 429-33.
- Miguel, E C, J F Leckman, S Rauch, M C do Rosario-Campos, A G Hounie, M T Mercadante, P Chacon, et D L Pauls. 2005. « Obsessive-Compulsive Disorder Phenotypes: Implications for Genetic Studies ». *Molecular Psychiatry* 10 (3): 258-75. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001617>.
- Miguel, Euripedes Constantino, Ygor Arzeno Ferrão, Maria Conceição do Rosário, Maria Alice de Mathis, Albina Rodrigues Torres, Leonardo Franklin Fontenelle, Ana Gabriela Hounie, et al. 2008. « The Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: Recruitment, Assessment Instruments, Methods for the Development of Multicenter Collaborative Studies and Preliminary Results ». *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)* 30 (3): 185-96.
- Milad, Mohammed R, Sharon C Furtak, Jennifer L Greenberg, Aparna Keshaviah, Jooyeon J Im, Martha J Falkenstein, Michael Jenike, Scott L Rauch, et Sabine Wilhelm. 2013. « Deficits in Conditioned Fear Extinction in Obsessive-Compulsive Disorder and Neurobiological Changes in the Fear Circuit ». *JAMA Psychiatry* 70 (6): 608-618; quiz 554. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.914>.
- Miman, Ozlem, Elif Aktan Mutlu, Ozlem Ozcan, Metin Atambay, Rifat Karlidag, et Suheyla Unal. 2010. « Is There Any Role of Toxoplasma Gondii in the Etiology of Obsessive-Compulsive Disorder? » *Psychiatry Research* 177 (1-2): 263-65. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.12.013>.
- Minelli, Alessandra, Marco Bortolomasi, Catia Scassellati, Beatrice Salvoro, Mirko Avesani, et Paolo Manganotti. 2010. « Effects of Intravenous Antidepressant Drugs on the Excitability of Human Motor Cortex: A Study with Paired Magnetic Stimulation on Depressed Patients ». *Brain Stimulation* 3 (1): 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.04.003>.
- Minichino, Amedeo, Francesco Saverio Bersani, Laura Bernabei, Francesco Spagnoli, Lucilla Vergnani, Alessandra Corrado, Ines Taddei, Massimo Biondi, et Roberto Delle Chiaie. 2015. « Prefronto-Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Improves Visuospatial Memory, Executive Functions, and Neurological Soft Signs in Patients with Euthymic Bipolar Disorder ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11: 2265-70. <https://doi.org/10.2147/NDT.S79108>.
- Miranda, Pedro Cavaleiro, Mikhail Lomarev, et Mark Hallett. 2006. « Modeling the Current Distribution during Transcranial Direct Current Stimulation ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117 (7): 1623-29. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>.

- Modarresi, Atieh, Mehdi Sayyah, Setareh Razooghi, Kaveh Eslami, Mohammadreza Javadi, et Leila Kouti. 2017. « Memantine Augmentation Improves Symptoms in Serotonin Reuptake Inhibitor-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial ». *Pharmacopsychiatry*, novembre. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120268>.
- Moffa, Adriano H., Andre R. Brunoni, Stevan Nikolin, et Colleen K. Loo. 2018. « Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatric Disorders: A Comprehensive Review ». *The Psychiatric Clinics of North America* 41 (3): 447-63. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.05.002>.
- Moffa, Adriano H., Bernardo Sampaio-Junior, Lucas Borrione, Marina L. Moreno, Raquel A. Fernandes, Beatriz P. Veronezi, Barbara S. Nogueira, et al. 2017. « Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression ». *The New England Journal of Medicine* 376 (26): 2523-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>.
- Mollard, E, J Cottraux, et M Bouvard. 1989. « [French version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale] ». *L'Encéphale* 15 (3): 335-41.
- Monai, Hiromu, Masamichi Ohkura, Mika Tanaka, Yuki Oe, Ayumu Konno, Hirokazu Hirai, Katsuhiko Mikoshiba, et al. 2016. « Calcium Imaging Reveals Glial Involvement in Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Plasticity in Mouse Brain ». *Nature Communications* 7 (mars): 11100. <https://doi.org/10.1038/ncomms11100>.
- Mondino, Marine, Frédéric Haesebaert, Emmanuel Poulet, Mohamed Saoud, et Jérôme Brunelin. 2015. « Efficacy of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Left Orbitofrontal Cortex in a Patient With Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Journal of ECT* 31 (4): 271-72. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000218>.
- Monte-Silva, Katia, Min-Fang Kuo, David Liebetanz, Walter Paulus, et Michael A. Nitsche. 2010. « Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) ». *Journal of Neurophysiology* 103 (4): 1735-40. <https://doi.org/10.1152/jn.00924.2009>.
- Moon, Chung-Man, et Gwang-Woo Jeong. 2018. « Associations of Neurofunctional, Morphometric and Metabolic Abnormalities with Clinical Symptom Severity and Recognition Deficit in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 227: 603-12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.059>.
- Moreno, Francisco A., Christopher B. Wiegand, E. Keolani Taitano, et Pedro L. Delgado. 2006. « Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients with Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 67 (11): 1735-40.
- Morillo, Carmen, Amparo Belloch, et Gemma García-Soriano. 2007. « Clinical Obsessions in Obsessive-Compulsive Patients and Obsession-Relevant Intrusive Thoughts in Non-Clinical, Depressed and Anxious Subjects: Where Are the Differences? ». *Behaviour Research and Therapy* 45 (6): 1319-33. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.11.005>.
- Mowla, Arash, Abdol Mohammad Khajeian, Ali Sahraian, Abdol Hamid Chohedri, et Faramarz Kashkoli. 2010. « Topiramate Augmentation in Resistant OCD: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial ». *CNS Spectrums* 15 (11): 613-17. <https://doi.org/10.1017/S1092852912000065>.
- Murayama, Keitaro, Tomohiro Nakao, Hirokuni Sanematsu, Kayo Okada, Takashi Yoshiura, Mayumi Tomita, Yusuke Masuda, Kayoko Isomura, Akiko Nakagawa, et Shigenobu Kanba. 2013. « Differential Neural Network of Checking versus Washing Symptoms in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40 (janvier): 160-66. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.09.002>.
- Muris, P, H Merckelbach, et M Clavan. 1997. « Abnormal and Normal Compulsions ». *Behaviour Research and Therapy* 35 (3): 249-52.
- Naaijen, Jilly, David J. Lythgoe, Houshang Amiri, Jan K. Buitelaar, et Jeffrey C. Glennon. 2015. « Fronto-Striatal Glutamatergic Compounds in Compulsive and Impulsive Syndromes: A Review of Magnetic

- Resonance Spectroscopy Studies ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 52 (mai): 74-88.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.009>.
- Nabeyama, Maiko, Akiko Nakagawa, Takashi Yoshiura, Tomohiro Nakao, Eriko Nakatani, Osamu Togao, Chika Yoshizato, Kazuko Yoshioka, Mayumi Tomita, et Shigenobu Kanba. 2008. « Functional MRI Study of Brain Activation Alterations in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder after Symptom Improvement ». *Psychiatry Research* 163 (3): 236-47.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.001>.
- Naesström, Matilda, Patric Blomstedt, et Owe Bodlund. 2016. « A Systematic Review of Psychiatric Indications for Deep Brain Stimulation, with Focus on Major Depressive and Obsessive-Compulsive Disorder ». *Nordic Journal of Psychiatry* 70 (7): 483-91.
<https://doi.org/10.3109/08039488.2016.1162846>.
- Najafi, Kiomars, Youssef Fakour, Homa Zarrabi, Abtin Heidarzadeh, Mohammadrasoul Khalkhali, Taiebeh Yeganeh, Hasan Farahi, et al. 2017. « Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Treatment: Resistant Patients Who Suffer from Severe Obsessive-Compulsive Disorder ». *Indian Journal of Psychological Medicine* 39 (5): 573-78. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_388_16.
- Nakamae, Takashi, Yuki Sakai, Yoshinari Abe, Seiji Nishida, Kenji Fukui, Kei Yamada, Manabu Kubota, Damiaan Denys, et Jin Narumoto. 2014. « Altered Fronto-Striatal Fiber Topography and Connectivity in Obsessive-Compulsive Disorder ». *PLoS One* 9 (11): e112075.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112075>.
- Nakao, Tomohiro, Akiko Nakagawa, Takashi Yoshiura, Eriko Nakatani, Maiko Nabeyama, Chika Yoshizato, Akiko Kudoh, et al. 2005a. « Brain Activation of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder during Neuropsychological and Symptom Provocation Tasks before and after Symptom Improvement: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study ». *Biological Psychiatry* 57 (8): 901-10.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.039>.
- . 2005b. « Brain Activation of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder during Neuropsychological and Symptom Provocation Tasks before and after Symptom Improvement: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study ». *Biological Psychiatry* 57 (8): 901-10.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.039>.
- Narayanaswamy, Janardhanan C., Dania Jose, Harleen Chhabra, Sri Mahavir Agarwal, Basavaraj Shrinivasa, Aditya Hegde, Anushree Bose, Sunil V. Kalmady, Ganesan Venkatasubramanian, et Y. C. Janardhan Reddy. 2015. « Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD ». *Brain Stimulation* 8 (3): 655-57.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.003>.
- Narayanaswamy, Janardhanan C., Dania Jose, Sunil V. Kalmady, Sri Mahavir Agarwal, Ganesan Venkatasubramanian, et Y. C. Janardhan Reddy. 2016. « Cerebellar Volume Deficits in Medication-Naïve Obsessive Compulsive Disorder ». *Psychiatry Research* 254 (août): 164-68.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.005>.
- Nassery, Adam, Christina A. Palmese, Harini Sarva, Mark Groves, Joan Miravite, et Brian Harris Kopell. 2016. « Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease ». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 16 (10): 87. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0690-1>.
- Nauczyciel, C., F. Le Jeune, F. Naudet, S. Douabin, A. Esquevin, M. Vérin, T. Dondaine, G. Robert, D. Drapier, et B. Millet. 2014. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Orbitofrontal Cortex for Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-Blind, Crossover Study ». *Translational Psychiatry* 4 (septembre): e436. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.62>.
- Nitsche, M. A., et W. Paulus. 2000. « Excitability Changes Induced in the Human Motor Cortex by Weak Transcranial Direct Current Stimulation ». *The Journal of Physiology* 527 Pt 3 (septembre): 633-39.
- Nitsche, Michael A., Wiebke Jaussi, David Liebetanz, Nicolas Lang, Frithjof Tergau, et Walter Paulus. 2004. « Consolidation of Human Motor Cortical Neuroplasticity by D-Cycloserine ».

- Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (8): 1573-78. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300517>.
- Nitsche, Michael A., David Liebetanz, Anett Schlitterlau, Undine Henschke, Kristina Fricke, Kai Frommann, Nicolas Lang, Stefan Henning, Walter Paulus, et Frithjof Tergau. 2004. « GABAergic Modulation of DC Stimulation-Induced Motor Cortex Excitability Shifts in Humans ». *The European Journal of Neuroscience* 19 (10): 2720-26. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x>.
- Niu, Q. H., J. L. Cheng, X. Q. Song, L. Yang, C. Y. Chu, H. Liu, L. F. Zhang, Y. Li, et Y. H. Li. 2017. « [Correlation between the clinical symptoms and the activation pattern of brain neurons in patients with obsessive-compulsive disorder] ». *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 97 (17): 1290-94.
- O'Brien, A. T., F. Bertolucci, G. Torrealba-Acosta, R. Huerta, F. Fregni, et A. Thibaut. 2018. « Non-Invasive Brain Stimulation for Fine Motor Improvement after Stroke: A Meta-Analysis ». *European Journal of Neurology* 25 (8): 1017-26. <https://doi.org/10.1111/ene.13643>.
- Okada, Kayo, Tomohiro Nakao, Hirokuni Sanematsu, Keitaro Murayama, Shinichi Honda, Mayumi Tomita, Osamu Togao, Takashi Yoshiura, et Shigenobu Kanba. 2015. « Biological Heterogeneity of Obsessive-Compulsive Disorder: A Voxel-Based Morphometric Study Based on Dimensional Assessment ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 69 (7): 411-21. <https://doi.org/10.1111/pcn.12269>.
- Okasha, A, A Saad, A H Khalil, A S el Dawla, et N Yehia. 1994. « Phenomenology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Transcultural Study ». *Comprehensive Psychiatry* 35 (3): 191-97.
- Olatunji, Bunmi O., Michelle L. Davis, Mark B. Powers, et Jasper A. J. Smits. 2013. « Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Moderators ». *Journal of Psychiatric Research* 47 (1): 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.020>.
- Ooms, Pieter, Matthijs Blankers, Martijn Figeë, Isidoor O. Bergfeld, Pepijn van den Munckhof, P. Richard Schuurman, et Damiaan Denys. 2017. « Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation versus Treatment as Usual for Obsessive-Compulsive Disorder ». *Brain Stimulation* 10 (4): 836-42. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.120>.
- Orth, M., et J. C. Rothwell. 2009. « Motor Cortex Excitability and Comorbidity in Gilles de La Tourette Syndrome ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80 (1): 29-34. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.149484>.
- Öst, Lars-Göran, Audun Havnen, Bjarne Hansen, et Gerd Kvale. 2015. « Cognitive Behavioral Treatments of Obsessive-Compulsive Disorder. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Published 1993-2014 ». *Clinical Psychology Review* 40 (août): 156-69. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.003>.
- Otto, A. Ross, Samuel J. Gershman, Arthur B. Markman, et Nathaniel D. Daw. 2013. « The Curse of Planning: Dissecting Multiple Reinforcement-Learning Systems by Taxing the Central Executive ». *Psychological Science* 24 (5): 751-61. <https://doi.org/10.1177/0956797612463080>.
- Ougrin, Dennis. 2011. « Efficacy of Exposure versus Cognitive Therapy in Anxiety Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMC Psychiatry* 11 (décembre): 200. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-200>.
- Page, Lisa A, Katya Rubia, Quinton Deeley, Eileen Daly, Fiona Toal, David Mataix-Cols, Vincent Giampietro, Nicole Schmitz, et Declan G M Murphy. 2009. « A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Inhibitory Control in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Psychiatry Research* 174 (3): 202-9. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.05.002>.
- Palesi, Fulvia, Andrea De Rinaldis, Gloria Castellazzi, Fernando Calamante, Nils Muhlert, Declan Chard, J. Donald Tournier, Giovanni Magenes, Egidio D'Angelo, et Claudia A. M. Gandini Wheeler-Kingshott. 2017. « Contralateral Cortico-Ponto-Cerebellar Pathways Reconstruction in Humans in Vivo: Implications for Reciprocal Cerebro-Cerebellar Structural Connectivity in Motor and Non-Motor Areas ». *Scientific Reports* 7 (1): 12841. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13079-8>.

- Pallanti, Stefano, et Leonardo Quercioli. 2006. « Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: Methodological Issues, Operational Definitions and Therapeutic Lines ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30 (3): 400-412. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.028>.
- Palm, Ulrich, Bianka Leitner, Beatrice Kirsch, Nora Behler, Ulrike Kumpf, Linda Wulf, Frank Padberg, et Alkomiet Hasan. 2017. « Prefrontal tDCS and Sertraline in Obsessive Compulsive Disorder: A Case Report and Review of the Literature ». *Neurocase* 23 (2): 173-77. <https://doi.org/10.1080/13554794.2017.1319492>.
- Parker, G, J Roussos, D Hadzi-Pavlovic, P Mitchell, K Wilhelm, et M P Austin. 1997. « The Development of a Refined Measure of Dysfunctional Parenting and Assessment of Its Relevance in Patients with Affective Disorders ». *Psychological Medicine* 27 (5): 1193-1203.
- Paterson, Jessica L, Amy C Reynolds, Sally A Ferguson, et Drew Dawson. 2013. « Sleep and Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) ». *Sleep Medicine Reviews*, mars. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.12.002>.
- Paydary, K., A. Akamalo, A. Ahmadipour, F. Pishgar, S. Emamzadehfard, et S. Akhondzadeh. 2016. « N-Acetylcysteine Augmentation Therapy for Moderate-to-Severe Obsessive-Compulsive Disorder: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 41 (2): 214-19. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12370>.
- Paykel, E S. 1997. « The Interview for Recent Life Events ». *Psychological Medicine* 27 (2): 301-10.
- Pedroarena-Leal, Nicole, et Diane Ruge. 2017. « Cerebellar Neurophysiology in Gilles de La Tourette Syndrome and Its Role as a Target for Therapeutic Intervention ». *Journal of Neuropsychology* 11 (3): 327-46. <https://doi.org/10.1111/jnp.12091>.
- Pelissolo, Antoine, Ghina Harika-Germaneau, Fady Rachid, Christian Gaudeau-Bosma, Marie-Laure Tanguy, Rene BenAdhira, Noomane Bouaziz, et al. 2016. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: A Sham-Controlled Trial ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 19 (8). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw025>.
- Pellegrini, Michael, Maryam Zoghi, et Shapour Jaberzadeh. 2018. « The Effect of Transcranial Magnetic Stimulation Test Intensity on the Amplitude, Variability and Reliability of Motor Evoked Potentials ». *Brain Research*, septembre. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.09.002>.
- Pepper, Joshua, Marwan Hariz, et Ludvic Zrinzo. 2015. « Deep Brain Stimulation versus Anterior Capsulotomy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Review of the Literature ». *Journal of Neurosurgery* 122 (5): 1028-37. <https://doi.org/10.3171/2014.11.JNS132618>.
- Perani, D., C. Colombo, S. Bressi, A. Bonfanti, F. Grassi, S. Scarone, L. Bellodi, E. Smeraldi, et F. Fazio. 1995. « [18F]FDG PET Study in Obsessive-Compulsive Disorder. A Clinical/Metabolic Correlation Study after Treatment ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 166 (2): 244-50.
- Pertusa, Alberto, Randy O Frost, et David Mataix-Cols. 2010. « When Hoarding Is a Symptom of OCD: A Case Series and Implications for DSM-V ». *Behaviour Research and Therapy* 48 (10): 1012-20. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.07.003>.
- Pertusa, Alberto, Miguel A Fullana, Satwant Singh, Pino Alonso, José M Menchón, et David Mataix-Cols. 2008. « Compulsive Hoarding: OCD Symptom, Distinct Clinical Syndrome, or Both? ». *The American Journal of Psychiatry* 165 (10): 1289-98. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111730>.
- Petrosini, Laura, Debora Cutuli, Eleonora Picerni, et Daniela Laricchiuta. 2017. « Viewing the Personality Traits Through a Cerebellar Lens: A Focus on the Constructs of Novelty Seeking, Harm Avoidance, and Alexithymia ». *Cerebellum (London, England)* 16 (1): 178-90. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0754-9>.

- Phillips, Katharine A, Dan J Stein, Scott L Rauch, Eric Hollander, Brian A Fallon, Arthur Barsky, Naomi Fineberg, et al. 2010. « Should an Obsessive-Compulsive Spectrum Grouping of Disorders Be Included in DSM-V? » *Depression and Anxiety* 27 (6): 528-55. <https://doi.org/10.1002/da.20705>.
- Picó-Pérez, Maria, Joaquim Radua, Trevor Steward, José M. Menchón, et Carles Soriano-Mas. 2017. « Emotion Regulation in Mood and Anxiety Disorders: A Meta-Analysis of fMRI Cognitive Reappraisal Studies ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 79 (Pt B): 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.001>.
- Pinto, Anthony, Maria C Mancebo, Jane L Eisen, Maria E Pagano, et Steve A Rasmussen. 2006. « The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: Clinical Features and Symptoms of the Sample at Intake ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 67 (5): 703-11.
- Piras, Federica, Fabrizio Piras, Chiara Chiapponi, Paolo Girardi, Carlo Caltagirone, et Gianfranco Spalletta. 2015. « Widespread Structural Brain Changes in OCD: A Systematic Review of Voxel-Based Morphometry Studies ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 62 (janvier): 89-108. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.016>.
- Pittenger, Christopher, Michael H. Bloch, Suzanne Wasyluk, Eileen Billingslea, Ryan Simpson, Ewgeni Jakubovski, Ben Kelmendi, Gerard Sanacora, et Vladimir Coric. 2015. « Riluzole Augmentation in Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 76 (8): 1075-84. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09123>.
- Pittenger, Christopher, Michael H. Bloch, et Kyle Williams. 2011. « Glutamate Abnormalities in Obsessive Compulsive Disorder: Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment ». *Pharmacology & Therapeutics* 132 (3): 314-32. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.006>.
- Polanía, Rafael, Walter Paulus, et Michael A. Nitsche. 2012. « Modulating Cortico-Striatal and Thalamo-Cortical Functional Connectivity with Transcranial Direct Current Stimulation ». *Human Brain Mapping* 33 (10): 2499-2508. <https://doi.org/10.1002/hbm.21380>.
- Prasko, Ján, Beata Pasková, Richard Záleský, Tomáš Novák, Miloslav Kopecek, Martin Bares, et Jirí Horáček. 2006. « The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Symptoms in Obsessive Compulsive Disorder. A Randomized, Double Blind, Sham Controlled Study ». *Neuro Endocrinology Letters* 27 (3): 327-32.
- Pujol, Jesús, Carles Soriano-Mas, Pino Alonso, Narcís Cardoner, José M. Menchón, Joan Deus, et Julio Vallejo. 2004. « Mapping Structural Brain Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Archives of General Psychiatry* 61 (7): 720-30. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.720>.
- Qiu, Linlin, Xiangshuai Fu, Shuai Wang, Qunfeng Tang, Xingui Chen, Lin Cheng, Fuquan Zhang, Zhenhe Zhou, et Lin Tian. 2017. « Abnormal Regional Spontaneous Neuronal Activity Associated with Symptom Severity in Treatment-Naive Patients with Obsessive-Compulsive Disorder Revealed by Resting-State Functional MRI ». *Neuroscience Letters* 640: 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.024>.
- Rachman, S. 1974. « Primary Obsessional Slowness ». *Behaviour Research and Therapy* 12 (1): 9-18.
- Rachman, S, et P de Silva. 1978. « Abnormal and Normal Obsessions ». *Behaviour Research and Therapy* 16 (4): 233-48.
- Radhu, Natasha, Danilo R. de Jesus, Lakshmi N. Ravindran, Anosha Zanjani, Paul B. Fitzgerald, et Zafiris J. Daskalakis. 2013. « A Meta-Analysis of Cortical Inhibition and Excitability Using Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124 (7): 1309-20. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.014>.
- Ramnani, Narender. 2014. « Automatic and Controlled Processing in the Corticocerebellar System ». *Progress in Brain Research* 210: 255-85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63356-9.00010-8>.

- Rassin, Eric, Jesse R Cogle, et Peter Muris. 2007. « Content Difference between Normal and Abnormal Obsessions ». *Behaviour Research and Therapy* 45 (11): 2800-2803.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.07.006>.
- Real, Eva, Javier Labad, Pino Alonso, Cinto Segalàs, Susana Jiménez-Murcia, Blanca Bueno, Marta Subirà, Julio Vallejo, et José M Menchón. 2011. « Stressful Life Events at Onset of Obsessive-Compulsive Disorder Are Associated with a Distinct Clinical Pattern ». *Depression and Anxiety* 28 (5): 367-76.
<https://doi.org/10.1002/da.20792>.
- Redgrave, Peter, Manuel Rodriguez, Yoland Smith, Maria C. Rodriguez-Oroz, Stephane Lehericy, Hagai Bergman, Yves Agid, Mahlon R. DeLong, et Jose A. Obeso. 2010. « Goal-Directed and Habitual Control in the Basal Ganglia: Implications for Parkinson's Disease ». *Nature Reviews. Neuroscience* 11 (11): 760-72. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>.
- Regner, Gabriela G., Patrícia Pereira, Douglas T. Leffa, Carla de Oliveira, Rafael Vercelino, Felipe Fregni, et Iraci L. S. Torres. 2018. « Preclinical to Clinical Translation of Studies of Transcranial Direct-Current Stimulation in the Treatment of Epilepsy: A Systematic Review ». *Frontiers in Neuroscience* 12: 189.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00189>.
- Rehn, Simone, Guy D. Eslick, et Vlasios Brakoulias. 2018. « A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) ». *The Psychiatric Quarterly* 89 (3): 645-65.
<https://doi.org/10.1007/s11126-018-9566-7>.
- Reuther, Erin T, Thompson E Davis 3rd, Brittany M Rudy, Whitney S Jenkins, Sara E Whiting, et Anna C May. 2013. « Intolerance of Uncertainty as a Mediator of the Relationship between Perfectionism and Obsessive Compulsive Symptom Severity ». *Depression and Anxiety*, avril.
<https://doi.org/10.1002/da.22100>.
- Richter, Margaret A., Danilo R. de Jesus, Sylco Hoppenbrouwers, Melissa Daigle, Jasna Deluce, Lakshmi N. Ravindran, Paul B. Fitzgerald, et Zafiris J. Daskalakis. 2012. « Evidence for Cortical Inhibitory and Excitatory Dysfunction in Obsessive Compulsive Disorder ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 37 (5): 1144-51.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.300>.
- Robol, Elisa, Antonio Fiaschi, et Paolo Manganotti. 2004. « Effects of Citalopram on the Excitability of the Human Motor Cortex: A Paired Magnetic Stimulation Study ». *Journal of the Neurological Sciences* 221 (1-2): 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.03.007>.
- Rodriguez, Carolyn I., Lawrence S. Kegeles, Amanda Levinson, Tianshu Feng, Sue M. Marcus, Donna Vermes, Pamela Flood, et Helen B. Simpson. 2013. « Randomized Controlled Crossover Trial of Ketamine in Obsessive-Compulsive Disorder: Proof-of-Concept ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 38 (12): 2475-83.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.150>.
- Rosario-Campos, M C, E C Miguel, S Quatrano, P Chacon, Y Ferrao, D Findley, L Katsovich, et al. 2006. « The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): An Instrument for Assessing Obsessive-Compulsive Symptom Dimensions ». *Molecular Psychiatry* 11 (5): 495-504.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001798>.
- Rossi, Simone, Alberto De Capua, Maricla Tavanti, Sara Calossi, Nicola R. Polizzotto, Antonio Mantovani, Vincenzo Falzarano, et al. 2009. « Dysfunctions of Cortical Excitability in Drug-Naïve Posttraumatic Stress Disorder Patients ». *Biological Psychiatry* 66 (1): 54-61.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.008>.
- Rossini, P. M., D. Burke, R. Chen, L. G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, et al. 2015. « Non-Invasive Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain, Spinal Cord, Roots and Peripheral Nerves: Basic Principles and Procedures for Routine Clinical and Research Application. An Updated Report from an I.F.C.N. Committee ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International*

Federation of Clinical Neurophysiology 126 (6): 1071-1107.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.

- Rosso, Gianluca, Umberto Albert, Giovanni Francesco Asinari, Filippo Bogetto, et Giuseppe Maina. 2012. « Stressful Life Events and Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical Features and Symptom Dimensions ». *Psychiatry Research* 197 (3): 259-64. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.10.005>.
- Rotge, J. Y., B. Aouizerate, V. Amestoy, V. Lambrecq, N. Langbour, T. H. Nguyen, S. Dovero, et al. 2012. « The Associative and Limbic Thalamus in the Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder: An Experimental Study in the Monkey ». *Translational Psychiatry* 2 (septembre): e161. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.88>.
- Rotge, Jean-Yves, Dominique Guehl, Bixente Dilharreguy, Emmanuel Cuny, Jean Tignol, Bernard Bioulac, Michele Allard, Pierre Burbaud, et Bruno Aouizerate. 2008. « Provocation of Obsessive-Compulsive Symptoms: A Quantitative Voxel-Based Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 33 (5): 405-12.
- Ruffini, Chiara, Marco Locatelli, Adelio Lucca, Francesco Benedetti, Chiara Insacco, et Enrico Smeraldi. 2009. « Augmentation Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Orbitofrontal Cortex in Drug-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder Patients: A Controlled Investigation ». *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 11 (5): 226-30. <https://doi.org/10.4088/PCC.08m00663>.
- Ruscio, A M, D J Stein, W T Chiu, et R C Kessler. 2010a. « The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in the National Comorbidity Survey Replication ». *Molecular Psychiatry* 15 (1): 53-63. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>.
- . 2010b. « The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication ». *Molecular psychiatry* 15 (1): 53-63. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.94>.
- Russell, Emily J, Jonathan M Fawcett, et Dwight Mazmanian. 2013. « Risk of Obsessive-Compulsive Disorder in Pregnant and Postpartum Women: A Meta-Analysis ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (4): 377-85. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07917>.
- Rutherford, Bret R., Melanie M. Wall, Patrick J. Brown, Tse-Hwei Choo, Tor D. Wager, Bradley S. Peterson, Sarah Chung, Irving Kirsch, et Steven P. Roose. 2017. « Patient Expectancy as a Mediator of Placebo Effects in Antidepressant Clinical Trials ». *The American Journal of Psychiatry* 174 (2): 135-42. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020225>.
- Sachdev, Perminder S., Colleen K. Loo, Philip B. Mitchell, Tara F. McFarquhar, et Gin S. Malhi. 2007. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder: A Double-Blind Controlled Investigation ». *Psychological Medicine* 37 (11): 1645-49. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001092>.
- Salkovskis, Paul M. 1985. « Obsessional-Compulsive Problems: A Cognitive-Behavioural Analysis ». *Behaviour Research and Therapy* 23 (5): 571-83.
- Salkovskis, Paul M, et J Harrison. 1984. « Abnormal and Normal Obsessions--a Replication ». *Behaviour Research and Therapy* 22 (5): 549-52.
- Sanematsu, Hirokuni, Tomohiro Nakao, Takashi Yoshiura, Maiko Nabeyama, Osamu Togao, Mayumi Tomita, Yusuke Masuda, Eriko Nakatani, Akiko Nakagawa, et Shigenobu Kanba. 2010. « Predictors of Treatment Response to Fluvoxamine in Obsessive-Compulsive Disorder: An fMRI Study ». *Journal of Psychiatric Research* 44 (4): 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.007>.
- Santana, Lívia, Júlia M Fontenelle, Murat Yücel, et Leonardo F Fontenelle. 2013. « Rates and correlates of nonadherence to treatment in obsessive-compulsive disorder ». *Journal of psychiatric practice* 19 (1): 42-53. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000426326.49396.97>.
- Santana, Lívia, et Leonardo F Fontenelle. 2011. « A Review of Studies Concerning Treatment Adherence of Patients with Anxiety Disorders ». *Patient Preference and Adherence* 5: 427-39. <https://doi.org/10.2147/PPA.S23439>.

- Sarris, Jerome, David Camfield, et Michael Berk. 2012. « Complementary Medicine, Self-Help, and Lifestyle Interventions for Obsessive Compulsive Disorder (OCD) and the OCD Spectrum: A Systematic Review ». *Journal of Affective Disorders* 138 (3): 213-21. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.051>.
- Sarris, Jerome, Georgina Oliver, David A. Camfield, Olivia M. Dean, Nathan Dowling, Deidre J. Smith, Jenifer Murphy, et al. 2015. « N-Acetyl Cysteine (NAC) in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A 16-Week, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study ». *CNS Drugs* 29 (9): 801-9. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0272-9>.
- Sathappan, Aakash V., Bruce M. Luber, et Sarah H. Lisanby. 2018. « The Dynamic Duo: Combining Noninvasive Brain Stimulation with Cognitive Interventions ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, octobre. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.006>.
- Sathe, Harshal, Sagar Karia, Avinash De Sousa, et Nilesh Shah. 2016. « Obsessive-Compulsive Symptoms in an Adolescent Appearing after Cerebellar Vermian Mass Resection ». *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 10 (5): VD01-VD02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18825.7799>.
- Saxena, S., E. Gorbis, J. O'Neill, S. K. Baker, M. A. Mandelkern, K. M. Maidment, S. Chang, et al. 2009. « Rapid Effects of Brief Intensive Cognitive-Behavioral Therapy on Brain Glucose Metabolism in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Molecular Psychiatry* 14 (2): 197-205. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002134>.
- Schienze, Anne, Axel Schäfer, Rudolf Stark, Bertram Walter, et Dieter Vaitl. 2005. « Neural Responses of OCD Patients towards Disorder-Relevant, Generally Disgust-Inducing and Fear-Inducing Pictures ». *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* 57 (1): 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.12.013>.
- Schluter, Renée S., Jochem M. Jansen, Ruth J. van Holst, Wim van den Brink, et Anna E. Goudriaan. 2018. « Differential Effects of Left and Right Prefrontal High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging in Healthy Individuals ». *Brain Connectivity* 8 (2): 60-67. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0542>.
- Schmahmann, Jeremy D. 2018. « The Cerebellum and Cognition ». *Neuroscience Letters*, juillet. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>.
- Schwabe, Lars, et Oliver T. Wolf. 2009. « Stress Prompts Habit Behavior in Humans ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (22): 7191-98. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0979-09.2009>.
- Schwippel, Tobias, Barbara Wasserka, Andreas J. Fallgatter, et Christian Plewnia. 2017. « Safety and Efficacy of Long-Term Home Treatment with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in a Case of Multimodal Hallucinations ». *Brain Stimulation* 10 (4): 873-74. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.124>.
- Selvi, Yavuz, Lutfullah Besiroglu, Adem Aydin, Mustafa Gulec, Abdullah Atli, Murat Boysan, et Cihat Celik. 2012. « Relations between Childhood Traumatic Experiences, Dissociation, and Cognitive Models in Obsessive Compulsive Disorder ». *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 16 (1): 53-59. <https://doi.org/10.3109/13651501.2011.617458>.
- Senço, Natasha M., Yu Huang, Giordano D'Urso, Lucas C. Parra, Marom Bikson, Antonio Mantovani, Roseli G. Shavitt, Marcelo Q. Hoexter, Eurípedes C. Miguel, et André R. Brunoni. 2015. « Transcranial Direct Current Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Emerging Clinical Evidence and Considerations for Optimal Montage of Electrodes ». *Expert Review of Medical Devices* 12 (4): 381-91. <https://doi.org/10.1586/17434440.2015.1037832>.
- Seo, Ho-Jun, Young-Eun Jung, Hyun Kook Lim, Yoo-Hyun Um, Chang Uk Lee, et Jeong-Ho Chae. 2016. « Adjunctive Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients with Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder:

- A Randomized Controlled Trial ». *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* 14 (2): 153-60. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.2.153>.
- Serata, Daniele, Georgios D. Kotzalidis, Chiara Rapinesi, Delfina Janiri, Simone Di Pietro, Gemma Callovini, Daria Piacentino, et al. 2015. « Are 5-HT3 Antagonists Effective in Obsessive-Compulsive Disorder? A Systematic Review of Literature ». *Human Psychopharmacology* 30 (2): 70-84. <https://doi.org/10.1002/hup.2461>.
- Shenhav, Amitai, Jonathan D. Cohen, et Matthew M. Botvinick. 2016. « Dorsal Anterior Cingulate Cortex and the Value of Control ». *Nature Neuroscience* 19 (10): 1286-91. <https://doi.org/10.1038/nn.4384>.
- Shin, N Y, T Y Lee, E Kim, et J S Kwon. 2013. « Cognitive Functioning in Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis ». *Psychological Medicine*, juillet, 1-10. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001803>.
- Siev, Jedidiah, Lee Baer, et William E Minichiello. 2011. « Obsessive-Compulsive Disorder with Predominantly Scrupulous Symptoms: Clinical and Religious Characteristics ». *Journal of Clinical Psychology* 67 (12): 1188-96. <https://doi.org/10.1002/jclp.20843>.
- Silva, Renata de Melo Felipe da, André Russowsky Brunoni, Eurípedes Constantino Miguel, et Roseli Gedanke Shavitt. 2016. « Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: Report on Two Cases and Proposal for a Randomized, Sham-Controlled Trial ». *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina* 134 (5): 446-50. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0155010716>.
- Simon, Daniela, Nele Adler, Christian Kaufmann, et Norbert Kathmann. 2014. « Amygdala Hyperactivation during Symptom Provocation in Obsessive-Compulsive Disorder and Its Modulation by Distraction ». *NeuroImage. Clinical* 4: 549-57. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.011>.
- Simon, Daniela, Christian Kaufmann, Rainer Kniesche, Eva Kischkel, et Norbert Kathmann. 2013. « Autonomic Responses and Neural-Cardiac Coupling during Individually Tailored Symptom Provocation in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Anxiety Disorders* 27 (7): 635-44. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.08.005>.
- Simon, Daniela, Christian Kaufmann, Kathrin Müsch, Eva Kischkel, et Norbert Kathmann. 2010. « Fronto-Striato-Limbic Hyperactivation in Obsessive-Compulsive Disorder during Individually Tailored Symptom Provocation ». *Psychophysiology* 47 (4): 728-38. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.00980.x>.
- Simonsmeier, Bianca A., Roland H. Grabner, Julia Hein, Ugne Krenz, et Michael Schneider. 2018. « Electrical Brain Stimulation (tES) Improves Learning More than Performance: A Meta-Analysis ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 84 (janvier): 171-81. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.001>.
- Simpson, Helen Blair, Edna B. Foa, Michael R. Liebowitz, Jonathan D. Huppert, Shawn Cahill, Michael J. Maher, Carmen P. McLean, et al. 2013. « Cognitive-Behavioral Therapy vs Risperidone for Augmenting Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA Psychiatry* 70 (11): 1190-99. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1932>.
- Skapinakis, Petros, Deborah Caldwell, William Hollingworth, Peter Bryden, Naomi Fineberg, Paul Salkovskis, Nicky Welton, et al. 2016a. « A Systematic Review of the Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Pharmacological and Psychological Interventions for the Management of Obsessive-Compulsive Disorder in Children/Adolescents and Adults ». *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 20 (43): 1-392. <https://doi.org/10.3310/hta20430>.
- Skapinakis, Petros, Deborah M. Caldwell, William Hollingworth, Peter Bryden, Naomi A. Fineberg, Paul Salkovskis, Nicky J. Welton, et al. 2016b. « Pharmacological and Psychotherapeutic Interventions for Management of Obsessive-Compulsive Disorder in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis ». *The Lancet. Psychiatry* 3 (8): 730-39. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30069-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30069-4).

- Skevington, S M, M Lotfy, et K A O'Connell. 2004. « The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group ». *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 13 (2): 299-310.
- Sobin, C, M L Blundell, et M Karayiorgou. 2000. « Phenotypic Differences in Early- and Late-Onset Obsessive-Compulsive Disorder ». *Comprehensive Psychiatry* 41 (5): 373-79. <https://doi.org/10.1053/comp.2000.9009>.
- Soomro, G. M., D. Altman, S. Rajagopal, et M. Oakley-Browne. 2008. « Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIs) versus Placebo for Obsessive Compulsive Disorder (OCD) ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1 (janvier): CD001765. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001765.pub3>.
- Sparing, Roland, Dorothee Buelte, Ingo G. Meister, Tomás Pauš, et Gereon R. Fink. 2008. « Transcranial Magnetic Stimulation and the Challenge of Coil Placement: A Comparison of Conventional and Stereotaxic Neuronavigational Strategies ». *Human Brain Mapping* 29 (1): 82-96. <https://doi.org/10.1002/hbm.20360>.
- Stagg, Charlotte J., Andrea Antal, et Michael A. Nitsche. 2018. « Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation ». *The Journal of ECT* 34 (3): 144-52. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510>.
- Stalnaker, Thomas A., Nisha K. Cooch, et Geoffrey Schoenbaum. 2015. « What the Orbitofrontal Cortex Does Not Do ». *Nature Neuroscience* 18 (5): 620-27. <https://doi.org/10.1038/nn.3982>.
- Starcevic, Vladan, David Berle, Vlasios Brakoulias, Peter Sammut, Karen Moses, Denise Milicevic, et Anthony Hannan. 2011. « The Nature and Correlates of Avoidance in Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 45 (10): 871-79. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.607632>.
- Starck, Göran, Maria Ljungberg, Marie Nilsson, Lars Jönsson, Stefan Lundberg, Tord Ivarsson, Susanne Ribbelin, et al. 2008. « A 1H Magnetic Resonance Spectroscopy Study in Adults with Obsessive Compulsive Disorder: Relationship between Metabolite Concentrations and Symptom Severity ». *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 115 (7): 1051-62. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0045-4>.
- Stetkarova, Ivana, et Markus Kofler. 2013. « Differential Effect of Baclofen on Cortical and Spinal Inhibitory Circuits ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124 (2): 339-45. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.005>.
- Stewart, S E, D A Geller, M Jenike, D Pauls, D Shaw, B Mullin, et S V Faraone. 2004. « Long-Term Outcome of Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis and Qualitative Review of the Literature ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110 (1): 4-13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00302.x>.
- Stoodley, Catherine J., et Jeremy D. Schmahmann. 2018. « Functional Topography of the Human Cerebellum ». *Handbook of Clinical Neurology* 154: 59-70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00004-7>.
- Storch, Eric A, Caleb Lack, Lisa J Merlo, Wendi E Marien, Gary R Geffken, Kristen Grabill, Marni L Jacob, Tanya K Murphy, et Wayne K Goodman. 2007. « Associations between Miscellaneous Symptoms and Symptom Dimensions: An Examination of Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder ». *Behaviour Research and Therapy* 45 (11): 2593-2603. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.06.001>.
- Straten, A. L. van der, D. Denys, et G. A. van Wingen. 2017. « Impact of Treatment on Resting Cerebral Blood Flow and Metabolism in Obsessive Compulsive Disorder: A Meta-Analysis ». *Scientific Reports* 7 (1): 17464. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17593-7>.
- Strick, Peter L., Richard P. Dum, et Julie A. Fiez. 2009. « Cerebellum and Nonmotor Function ». *Annual Review of Neuroscience* 32: 413-34. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>.

- Subramaniam, Mythily, Pauline Soh, Janhavi Ajit Vaingankar, Louisa Picco, et Siow Ann Chong. 2013. « Quality of Life in Obsessive-Compulsive Disorder: Impact of the Disorder and of Treatment ». *CNS Drugs* 27 (5): 367-83. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0056-z>.
- Suetens, Kristin, Bart Nuttin, Loes Gabriëls, et Koen Van Laere. 2014. « Differences in Metabolic Network Modulation between Capsulotomy and Deep-Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 55 (6): 951-59. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.126409>.
- Sugarman, Michael A., Irving Kirsch, et Jonathan D. Huppert. 2017. « Obsessive-Compulsive Disorder Has a Reduced Placebo (and Antidepressant) Response Compared to Other Anxiety Disorders: A Meta-Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 218 (août): 217-26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.068>.
- Summerfeldt, Laura J, Patricia H Kloosterman, Martin M Antony, Margaret A Richter, et Richard P Swinson. 2004. « The Relationship between Miscellaneous Symptoms and Major Symptom Factors in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Behaviour Research and Therapy* 42 (12): 1453-67. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2003.09.006>.
- Summers, Rebekah L. S., Mo Chen, Andrea Hatch, et Teresa J. Kimberley. 2018. « Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Corticospinal Excitability During Motor Training ». *Frontiers in Human Neuroscience* 12: 118. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00118>.
- Szechtman, H., et E. Z. Woody. 2006. « Obsessive-Compulsive Disorder as a Disturbance of Security Motivation: Constraints on Comorbidity ». *Neurotoxicity Research* 10 (2): 103-12.
- Tadini, Laura, Rasheda El-Nazer, Andre Russowsky Brunoni, Julie Williams, Marcelo Carvas, Paulo Boggio, Alberto Priori, Alvaro Pascual-Leone, et Felipe Fregni. 2011. « Cognitive, Mood, and Electroencephalographic Effects of Noninvasive Cortical Stimulation with Weak Electrical Currents ». *The Journal of ECT* 27 (2): 134-40. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181e631a8>.
- Takeuchi, Nobuyuki, Etushi Kato, et Kousuke Kanemoto. 2017. « Obsessive-Compulsive Disorder Associated with Posterior Cranial Fossa Meningioma ». *Case Reports in Psychiatry* 2017: 8164537. <https://doi.org/10.1155/2017/8164537>.
- Tang, L, F.-C Chu, Y. Li, et Z. Xu. 2010. « Treating refractory obsessive compulsive disorder with combination of paroxetine and repetitive transcranial magnetic stimulation:a double-blind sham controlled study. » *Chin. J. Behav. Med. Brain Sci.*, n° 19: 604-6.
- Tang, Wenxin, Qifeng Zhu, Xiangyang Gong, Cheng Zhu, Yiquan Wang, et Shulin Chen. 2016. « Cortico-Striato-Thalamo-Cortical Circuit Abnormalities in Obsessive-Compulsive Disorder: A Voxel-Based Morphometric and fMRI Study of the Whole Brain ». *Behavioural Brain Research* 313: 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.004>.
- Taylor, Steven. 2011. « Early versus Late Onset Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence for Distinct Subtypes ». *Clinical Psychology Review* 31 (7): 1083-1100. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.06.007>.
- Tek, C, et B Ulug. 2001. « Religiosity and Religious Obsessions in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Psychiatry Research* 104 (2): 99-108.
- Ter Braack, Esther M., Annika A. de Goede, et Michel J. A. M. van Putten. 2018. « Resting Motor Threshold, MEP and TEP Variability During Daytime ». *Brain Topography*, juillet. <https://doi.org/10.1007/s10548-018-0662-7>.
- Thielscher, A., A. Antunes, et G. B. Saturnino. 2015. « Field modeling for transcranial magnetic stimulation: A useful tool to understand the physiological effects of TMS? » In *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 222-25. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318340>.
- Thorsen, Anders Lillevik, Pernille Hagland, Joaquim Radua, David Mataix-Cols, Gerd Kvale, Bjarne Hansen, et Odile A. van den Heuvel. 2018. « Emotional Processing in Obsessive-Compulsive Disorder: A

Systematic Review and Meta-Analysis of 25 Functional Neuroimaging Studies ». *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3 (6): 563-71.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.01.009>.

Thorsen, Anders Lillevik, Odile A. van den Heuvel, Bjarne Hansen, et Gerd Kvale. 2015. « Neuroimaging of Psychotherapy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review ». *Psychiatry Research* 233 (3): 306-13. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.05.004>.

Tian, Lin, Chun Meng, Ying Jiang, Qunfeng Tang, Shuai Wang, Xiyao Xie, Xiangshuai Fu, Chunhui Jin, Fuquan Zhang, et Jidong Wang. 2016. « Abnormal Functional Connectivity of Brain Network Hubs Associated with Symptom Severity in Treatment-Naïve Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Resting-State Functional MRI Study ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 66 (avril): 104-11. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.12.003>.

Tik, Martin, André Hoffmann, Ronald Sladky, Livia Tomova, Allan Hummer, Lucia Navarro de Lara, Henryk Bukowski, et al. 2017. « Towards Understanding rTMS Mechanism of Action: Stimulation of the DLPFC Causes Network-Specific Increase in Functional Connectivity ». *NeuroImage* 162: 289-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.022>.

Tobe, Russell H., Ravi Bansal, Dongrong Xu, Xuejun Hao, Jun Liu, Juan Sanchez, et Bradley S. Peterson. 2010. « Cerebellar Morphology in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder ». *Annals of Neurology* 67 (4): 479-87. <https://doi.org/10.1002/ana.21918>.

Todder, Doron, Adi Gersh, Zvi Perry, Zeev Kaplan, Joseph Levine, et Keren Avirame. 2017. « Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Obsession-Induced Anxiety in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Study ». *The Journal of ECT*, décembre. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000473>.

Tolin, David F., Jonathan S. Abramowitz, et Gretchen J. Diefenbach. 2005. « Defining Response in Clinical Trials for Obsessive-Compulsive Disorder: A Signal Detection Analysis of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 66 (12): 1549-57.

Tonna, Matteo, Rebecca Ottoni, Paolo Ossola, Chiara De Panfilis, et Carlo Marchesi. 2014. « Late-Onset Obsessive-Compulsive Disorder Associated with Left Cerebellar Lesion ». *Cerebellum (London, England)* 13 (4): 531-35. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0561-8>.

Torres, Albina R, Leonardo F Fontenelle, Ygor A Ferrão, Maria Conceição do Rosário, Ricardo C Torresan, Eurípedes C Miguel, et Roseli G Shavitt. 2012. « Clinical Features of Obsessive-Compulsive Disorder with Hoarding Symptoms: A Multicenter Study ». *Journal of Psychiatric Research* 46 (6): 724-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.005>.

Torres, Albina R, Ana Teresa A Ramos-Cerqueira, Ygor A Ferrão, Leonardo F Fontenelle, Maria Conceição do Rosário, et Eurípedes C Miguel. 2011. « Suicidality in Obsessive-Compulsive Disorder: Prevalence and Relation to Symptom Dimensions and Comorbid Conditions ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 72 (1): 17-26-120. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05651blu>.

Trevizol, Alisson Paulino, Pedro Shiozawa, Ian A. Cook, Isa Albuquerque Sato, Caio Barbosa Kaku, Fernanda Bs Guimarães, Perminder Sachdev, Sujit Sarkhel, et Quirino Cordeiro. 2016. « Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Journal of ECT* 32 (4): 262-66. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000335>.

Tricomi, Elizabeth, Bernard W. Balleine, et John P. O'Doherty. 2009. « A Specific Role for Posterior Dorsolateral Striatum in Human Habit Learning ». *The European Journal of Neuroscience* 29 (11): 2225-32. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x>.

Truong, Dennis Q., et Marom Bikson. 2018. « Physics of Transcranial Direct Current Stimulation Devices and Their History ». *The Journal of ECT* 34 (3): 137-43. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000531>.

- Tükel, Raşit, Serap Batmaz Oflaz, Ilker Ozyildirim, Banu Aslantaş, Erhan Ertekin, Atiye Sözen, Filiz Alyanak, et Hatice Atli. 2007. « Comparison of Clinical Characteristics in Episodic and Chronic Obsessive-Compulsive Disorder ». *Depression and Anxiety* 24 (4): 251-55. <https://doi.org/10.1002/da.20234>.
- Tükel, Raşit, Aslihan Polat, Ozay Ozdemir, Didem Aksüt, et Nuray Türksoy. 2002. « Comorbid Conditions in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Comprehensive Psychiatry* 43 (3): 204-9.
- Turgeon, L, K P O'Connor, A Marchand, et M H Freeston. 2002. « Recollections of Parent-Child Relationships in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Panic Disorder with Agoraphobia ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 105 (4): 310-16.
- Turski, Christopher A., Alanna Kessler-Jones, Clara Chow, Bruce Hermann, David Hsu, Jana Jones, Susanne K. Seeger, Rick Chappell, Melanie Boly, et Chrysanthy Ikonomidou. 2017. « Extended Multiple-Field High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) Is Well Tolerated and Safe in Healthy Adults ». *Restorative Neurology and Neuroscience* 35 (6): 631-42. <https://doi.org/10.3233/RNN-170757>.
- Uijen, Sophie L. van, et Marieke B. J. Toffolo. 2015. « Safety Behavior Increases Obsession-Related Cognitions About the Severity of Threat ». *Behavior Therapy* 46 (4): 521-31. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2015.04.001>.
- Ursu, Stefan, V Andrew Stenger, M Katherine Shear, Mark R Jones, et Cameron S Carter. 2003. « Overactive Action Monitoring in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging ». *Psychological Science* 14 (4): 347-53.
- Vaghi, Matilde M., Petra E. Vértes, Manfred G. Kitzbichler, Annemieke M. Apergis-Schoute, Febe E. van der Flier, Naomi A. Fineberg, Akeem Sule, et al. 2017. « Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity ». *Biological Psychiatry* 81 (8): 708-17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.009>.
- Varela, Francisco J, Thomson, et Eleanor Rosch. 1993. *L'inscription corporelle de l'esprit: sciences cognitives et expérience humaine*. Paris: Editions du Seuil.
- Veale, D. 1993. « Classification and Treatment of Obsessional Slowness ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 162 (février): 198-203.
- Veale, David, Sarah Miles, Nicola Smallcombe, Haben Ghezai, Ben Goldacre, et John Hodson. 2014. « Atypical Antipsychotic Augmentation in SSRI Treatment Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMC Psychiatry* 14 (novembre): 317. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0317-5>.
- Veale, David, Iona Naismith, Sarah Miles, Grace Childs, Jack Ball, Francesca Muccio, et Simon Darnley. 2016. « Outcome of Intensive Cognitive Behaviour Therapy in a Residential Setting for People with Severe Obsessive Compulsive Disorder: A Large Open Case Series ». *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 44 (3): 331-46. <https://doi.org/10.1017/S1352465815000259>.
- Veldhuis, Joris, Jeanne P Dieleman, Tamar Wohlfarth, Jitschak G Storosum, Wim van Den Brink, Miriam C J M Sturkenboom, et Damiaan Denys. 2012. « Incidence and Prevalence Of "diagnosed OCD" in a Primary Care, Treatment Seeking, Population ». *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 16 (2): 85-92. <https://doi.org/10.3109/13651501.2011.617454>.
- Vogel, P A, T C Stiles, et H M Nordahl. 1997. « Recollections of Parent-Child Relationships in OCD out-Patients Compared to Depressed out-Patients and Healthy Controls ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 96 (6): 469-74.
- Volpato, C., F. Piccione, M. Cavinato, D. Duzzi, S. Schiff, L. Foscolo, et A. Venneri. 2013. « Modulation of Affective Symptoms and Resting State Activity by Brain Stimulation in a Treatment-Resistant Case of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neurocase* 19 (4): 360-70. <https://doi.org/10.1080/13554794.2012.667131>.

- Voon, V., K. Baek, J. Enander, Y. Worbe, L. S. Morris, N. A. Harrison, T. W. Robbins, C. Rück, et N. Daw. 2015. « Motivation and Value Influences in the Relative Balance of Goal-Directed and Habitual Behaviours in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Translational Psychiatry* 5 (novembre): e670. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.165>.
- Vulink, Nienke C C, Damiaan Denys, Léonie Bus, et Herman G M Westenberg. 2006. « Female Hormones Affect Symptom Severity in Obsessive-Compulsive Disorder ». *International Clinical Psychopharmacology* 21 (3): 171-75. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000199454.62423.99>.
- Wabnegger, Albert, et Anne Schienle. 2018. « The Role of the Cerebellum in Skin-Picking Disorder ». *Cerebellum (London, England)*, juin. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0957-y>.
- Watson, P., G. van Wingen, et S. de Wit. 2018. « Conflicted between Goal-Directed and Habitual Control, an fMRI Investigation ». *eNeuro* 5 (4). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0240-18.2018>.
- Wen, Sheng-Lin, Mu-Hua Cheng, Min-Feng Cheng, Ji-Hui Yue, et Hong Wang. 2013. « Pharmacotherapy Response and Regional Cerebral Blood Flow Characteristics in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder ». *Behavioral and Brain Functions: BBF* 9: 31. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-9-31>.
- Werhahn, K. J., E. Kunesch, S. Noachtar, R. Benecke, et J. Classen. 1999. « Differential Effects on Motorcortical Inhibition Induced by Blockade of GABA Uptake in Humans ». *The Journal of Physiology* 517 (Pt 2) (juin): 591-97.
- Wheaton, Michael G, Noah C Berman, Laura E Fabricant, et Jonathan S Abramowitz. 2013. « Differences in Obsessive-Compulsive Symptoms and Obsessive Beliefs: A Comparison between African Americans, Asian Americans, Latino Americans, and European Americans ». *Cognitive Behaviour Therapy* 42 (1): 9-20. <https://doi.org/10.1080/16506073.2012.701663>.
- Whiteside, Stephen P., John D. Port, et Jonathan S. Abramowitz. 2004. « A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Psychiatry Research* 132 (1): 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.07.001>.
- Whiteside, Stephen P., John D. Port, Brett J. Deacon, et Jonathan S. Abramowitz. 2006. « A Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of Obsessive-Compulsive Disorder and Anxiety ». *Psychiatry Research* 146 (2): 137-47. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.12.006>.
- Wilhelm, Sabine, Ulrike Buhlmann, David F. Tolin, Suzanne A. Meunier, Godfrey D. Pearlson, Hannah E. Reese, Paul Cannistraro, Michael A. Jenike, et Scott L. Rauch. 2008. « Augmentation of Behavior Therapy with D-Cycloserine for Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 165 (3): 335-341; quiz 409. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07050776>.
- Williams, Monnica T, Samantha G Farris, Eric Turkheimer, Anthony Pinto, Krystal Ozanick, Martin E Franklin, Michael Liebowitz, H Blair Simpson, et Edna B Foa. 2011. « Myth of the Pure Obsessional Type in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Depression and Anxiety* 28 (6): 495-500. <https://doi.org/10.1002/da.20820>.
- Wit, Stella J. de, Pino Alonso, Lizanne Schverren, David Mataix-Cols, Christine Lochner, José M. Menchón, Dan J. Stein, et al. 2014. « Multicenter Voxel-Based Morphometry Mega-Analysis of Structural Brain Scans in Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 171 (3): 340-49. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13040574>.
- Wit, Stella J. de, Froukje E. de Vries, Ysbrand D. van der Werf, Danielle C. Cath, Dirk J. Heslenfeld, Eveline M. Veltman, Anton J. L. M. van Balkom, Dick J. Veltman, et Odile A. van den Heuvel. 2012. « Presupplementary Motor Area Hyperactivity during Response Inhibition: A Candidate Endophenotype of Obsessive-Compulsive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 169 (10): 1100-1108. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010073>.
- Woods, A. J., A. Antal, M. Bikson, P. S. Boggio, A. R. Brunoni, P. Celnik, L. G. Cohen, et al. 2016. « A Technical Guide to tDCS, and Related Non-Invasive Brain Stimulation Tools ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 127 (2): 1031-48. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>.

- Wootton, Bethany M. 2016. « Remote Cognitive-Behavior Therapy for Obsessive-Compulsive Symptoms: A Meta-Analysis ». *Clinical Psychology Review* 43 (février): 103-13.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.001>.
- Xu, Tingting, Qing Zhao, Pei Wang, Qing Fan, Jue Chen, Haiyin Zhang, Zhi Yang, Dan J. Stein, et Zhen Wang. 2018. « Altered Resting-State Cerebellar-Cerebral Functional Connectivity in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Psychological Medicine*, juillet, 1-10.
<https://doi.org/10.1017/S0033291718001915>.
- Yang, Xiang-Yun, Jing Sun, Jia Luo, Zhao-Xi Zhong, Ping Li, Shu-Min Yao, Hong-Fang Xiong, Fang-Fang Huang, et Zhan-Jiang Li. 2015. « Regional Homogeneity of Spontaneous Brain Activity in Adult Patients with Obsessive-Compulsive Disorder before and after Cognitive Behavioural Therapy ». *Journal of Affective Disorders* 188 (décembre): 243-51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.048>.
- Yorulmaz, Orçun, A Esin Yilmaz, et Tülin Gençöz. 2004. « Psychometric Properties of the Thought-Action Fusion Scale in a Turkish Sample ». *Behaviour Research and Therapy* 42 (10): 1203-14.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2003.08.005>.
- Yoshida, Takafumi, Chiaki Taga, Yoshitake Matsumoto, et Kenji Fukui. 2005. « Paternal Overprotection in Obsessive-Compulsive Disorder and Depression with Obsessive Traits ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 59 (5): 533-38. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01410.x>.
- Zaider, T. I., R. G. Heimberg, D. M. Fresco, F. R. Schneier, et M. R. Liebowitz. 2003. « Evaluation of the Clinical Global Impression Scale among Individuals with Social Anxiety Disorder ». *Psychological Medicine* 33 (4): 611-22.
- Zald, D. H., et S. W. Kim. 1996. « Anatomy and Function of the Orbital Frontal Cortex, II: Function and Relevance to Obsessive-Compulsive Disorder ». *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 8 (3): 249-61. <https://doi.org/10.1176/jnp.8.3.249>.
- Zambaldi, Carla Fonseca, Amaury Cantilino, Ana Carla Montenegro, Juliana Alencar Paes, Thiago Lucena César de Albuquerque, et Everton Botelho Sougey. 2009. « Postpartum Obsessive-Compulsive Disorder: Prevalence and Clinical Characteristics ». *Comprehensive Psychiatry* 50 (6): 503-9.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.11.014>.
- Zang, Z. 2016. « A control study of sertraline plus rTMS in the treatment of refractory OCD. J. Clin. Psychosom. Dis. », *J. Clin. Psychosom. Dis.*, n° 22: 41-43.
- Zhang, Tijiang, Jinhui Wang, Yanchun Yang, Qizhu Wu, Bin Li, Long Chen, Qiang Yue, et al. 2011. « Abnormal Small-World Architecture of Top-down Control Networks in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 36 (1): 23-31.
<https://doi.org/10.1503/jpn.100006>.
- Zhang, X., Y. Gu, E. Zhao, et Y. Li. 2010. « Research on treating refractory obsessive compulsive disorder with combination of sitaplam and repetitive transcranial magnetic stimulation. » *Chin. J. Health Psychol.*, n° 18: 778-80.
- Zhou, Dong-Dong, Wo Wang, Gao-Mao Wang, Da-Qi Li, et Li Kuang. 2017. « An Updated Meta-Analysis: Short-Term Therapeutic Effects of Repeated Transcranial Magnetic Stimulation in Treating Obsessive-Compulsive Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 215 (juin): 187-96.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.033>.
- Ziemann, U., R. Chen, L. G. Cohen, et M. Hallett. 1998. « Dextromethorphan Decreases the Excitability of the Human Motor Cortex ». *Neurology* 51 (5): 1320-24.
- Ziemann, U., S. Lönnecker, B. J. Steinhoff, et W. Paulus. 1996. « Effects of Antiepileptic Drugs on Motor Cortex Excitability in Humans: A Transcranial Magnetic Stimulation Study ». *Annals of Neurology* 40 (3): 367-78. <https://doi.org/10.1002/ana.410400306>.
- Ziemann, U., W. Paulus, et A. Rothenberger. 1997. « Decreased Motor Inhibition in Tourette's Disorder: Evidence from Transcranial Magnetic Stimulation ». *The American Journal of Psychiatry* 154 (9): 1277-84. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.9.1277>.

- Ziemann, Ulf, Janine Reis, Peter Schwenkreis, Mario Rosanova, Antonio Strafella, Radwa Badawy, et Florian Müller-Dahlhaus. 2015. « TMS and Drugs Revisited 2014 ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 126 (10): 1847-68. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>.
- Zohar, J., M. Chopra, Y. Sasson, R. Amiaz, et D. Amital. 2000. « Obsessive Compulsive Disorder: Serotonin and beyond ». *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 1 (2): 92-100.
- Zor, R, H Keren, H Hermesh, H Szechtman, J Mort, et D Eilam. 2009. « Obsessive-Compulsive Disorder: A Disorder of Pessimistic (Non-Functional) Motor Behavior ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 120 (4): 288-98. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01370.x>.
- Zuo, ChuanTao, Yilong Ma, BoMin Sun, Shichun Peng, HuiWei Zhang, David Eidelberg, et YiHui Guan. 2013. « Metabolic Imaging of Bilateral Anterior Capsulotomy in Refractory Obsessive Compulsive Disorder: An FDG PET Study ». *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 33 (6): 880-87. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.23>.

AUTRES TRAVAUX

Transcranial Direct Current Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review.

Brunelin J, Mondino M, **Batton R**, Palm U, Saoud M, Poulet E.

Brain Sci. 2018 Feb 24;8(2). pii: E37

N-Acetyl-Aspartate in the dorsolateral prefrontal cortex in men with schizophrenia and auditory verbal hallucinations: A 1.5 T Magnetic Resonance Spectroscopy Study.

Psomiades M, Mondino M, Fonteneau C, **Batton R**, Haesebaert F, Suaud-Chagny MF, Brunelin J.

Sci Rep. 2018 Mar 7;8(1):4133.

Repetitive transcranial magnetic stimulation can alleviate treatment-resistant depression in patients with progressive supranuclear palsy

Boulogne S, Le Camus F, **Batton R**, Galvao F, Poulet E, Brunelin J, Haesebaert F.

Parkinsonism Relat Disord. 2015 Jul 10

Resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in auditory and visual hallucinations in schizophrenia

Rolland B., Amad A., Poulet E., Bordet R., Vignaud A., **Batton R.**, Delmaire C., Thomas P ;, Cottencin O., Jardri R.

Schizophr Bull. 2014 Jul 21.

Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia.

Poulet E, Brunelin J, Bediou B, **Batton R**, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M.

Biological Psychiatry. 2005 Jan 15;57(2):188-91.

Review

Transcranial Direct Current Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review

Jérôme Brunelin ^{1,2,3,4,*}, Marine Mondino ^{1,2,3,4} , Rémy Bation ^{1,2,3,4,5}, Ulrich Palm ⁶ , Mohamed Saoud ^{1,2,3,4,5} and Emmanuel Poulet ^{1,2,3,4,7}

¹ INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 team, F-69000 Lyon, France;

marine.mondino@ch-le-vinatier.fr (M.M.); remy.bation@chu-lyon.fr (R.B.);

mohamed.saoud@chu-lyon.fr (M.S.); emmanuel.poulet@chu-lyon.fr (E.P.)

² CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 Team, F-69000 Lyon, France

³ University Lyon, F-69000 Lyon, France

⁴ Centre Hospitalier le Vinatier, F-69678 Bron, France

⁵ Psychiatry Unit, Wertheimer Hospital, CHU Lyon, F-69500 Bron, France

⁶ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum der Universität München, D-80336 Munich, Germany; Ulrich.Palm@med.uni-muenchen.de

⁷ Psychiatry Emergency Unit, Edouard Herriot Hospital, CHU, F-69000 Lyon, France

* Correspondence: jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr; Tel.: +33-4-3791-5565

Received: 9 January 2018; Accepted: 23 February 2018; Published: 24 February 2018

Abstract: Despite the advances in psychopharmacology and established psychotherapeutic interventions, more than 40% of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) do not respond to conventional treatment approaches. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been recently proposed as a therapeutic tool to alleviate treatment-resistant symptoms in patients with OCD. The aim of this review was to provide a comprehensive overview of the current state of the art and future clinical applications of tDCS in patients with OCD. A literature search conducted on the PubMed database following PRISMA guidelines and completed by a manual search yielded 12 results: eight case reports, three open-label studies (with 5, 8, and 42 participants), and one randomized trial with two active conditions (12 patients). There was no sham-controlled study. A total of 77 patients received active tDCS with a large diversity of electrode montages mainly targeting the dorsolateral prefrontal cortex, the orbitofrontal cortex or the (pre-) supplementary motor area. Despite methodological limitations and the heterogeneity of stimulation parameters, tDCS appears to be a promising tool to decrease obsessive-compulsive symptoms as well as comorbid depression and anxiety in patients with treatment-resistant OCD. Further sham-controlled studies are needed to confirm these preliminary results.

Keywords: OCD; tDCS; brain stimulation; neuromodulation; obsession; compulsion

1. Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a frequent and debilitating psychiatric condition that occurs in 2–3% of the population [1]. Symptoms consist of unwanted intrusive thoughts and compulsive behaviours, leading to the inability to maintain social and occupational functioning [2].

Established treatments consist of a combination of psychopharmacology (especially selective serotonin reuptake inhibitor—SSRI) and psychotherapeutic interventions, such as cognitive behavioral therapy—CBT [3]. Despite augmentation strategies with other psychotropic drugs and advances in psychopharmacology [4], it is assumed that nearly 40% of patients do not show a sufficient response to conventional treatments [3]. Therefore, the development of new therapeutic approaches is warranted.

Among the recently developed therapeutic approaches, non-invasive brain stimulation techniques (NIBS), such as transcranial direct current stimulation (tDCS) hold promises to alleviate symptoms and improve cognitive functioning in various psychiatric conditions [5,6]. tDCS consists of applying a weak direct current (1–2 mA) between two electrodes placed on the scalp of a subject. Neurophysiological studies have reported that depending on the electrode polarity and current intensity, tDCS may increase cortical excitability in the vicinity of the anode whereas cathodal tDCS may decrease it [7]. The effects of tDCS are not restricted to the area beneath the electrodes and could reach a widespread network of cortical and subcortical regions that are connected to the targeted region [8]. The ability of tDCS to modulate a network is of particular interest since abnormal activity and connectivity within the orbitofronto-striato-pallido-thalamic network is described in patients with OCD. Indeed, imaging studies in patients with OCD showed abnormalities, which can be either hyper- or hypo activities, within numerous brain regions along a widespread network including the orbitofrontal cortex (OFC), the (pre-) supplementary motor area (SMA), the cingulate gyrus, the caudate, the thalamus, the right and left cerebellum, and the parietal cortex [9]. These abnormalities, which can be either trait- or state-dependent, have been revealed in resting conditions as well as by symptom provocation paradigms, depending on the studies. Moreover, it has been reported that some of these abnormalities were reverted after successful treatment [10,11]. It has thus been hypothesized that applying tDCS over these abnormal brain regions would lead to a decrease in obsessive-compulsive (OC) symptoms by modulating the underlying abnormal brain network. For instance, the use of anodal tDCS over the pre-SMA is based on imaging studies revealing an interaction between pre-SMA hypoactivity and deficient response inhibition with reciprocal striatal hyperactivity in patients with OCD [12]. The use of cathodal tDCS over the OFC is based on imaging studies reporting hyperactivity at rest and during symptom provocation paradigms of the OFC in patients with OCD [9,13]. Targeting the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is based on NIBS studies reporting beneficial clinical effects when stimulating this specific brain region in numerous psychiatric conditions [5,6], and on imaging studies reporting abnormalities in the cortico-striato-thalamo-cortical pathways, especially the ‘DLPFC-caudate nucleus-thalamus’ loop that is implicated in the pathophysiology of OCD [13]. This review aimed to provide a comprehensive overview of existing literature on the effects of tDCS applied as a therapeutic tool to reduce OC symptoms in patients with treatment-resistant OCD and to discuss future applications of tDCS in OCD.

2. Materials and Methods

Search Strategy

A systematic review was conducted following the recommendations of the PRISMA guidelines. A primary search on the PubMed database until December 2017 with the keywords (tDCS AND OCD) yielded 21 results. This primary search was completed by a manual search on articles cited by retrieved articles and on Google allowing for adding five articles (see Figure 1—PRISMA diagram).

The inclusion criteria were: (i) full length original articles published in English language in peer-reviewed journals, (ii) patients with OCD according to DSM or ICD-10 criteria, (iii) detailed description of the stimulation method, and (iv) the use of repeated sessions of tDCS. Among the 26 articles from the primary search, 11 articles were excluded for the following reasons: six were review articles not specifically dealing with tDCS in OCD, four did not concern OCD, and one offered a modelling of the electrical field induced by tDCS in patients with OCD. One of the articles issued by the manual search showed no data on OC symptoms [14], as well as a study investigating the clinical interest of transcranial alternating current stimulation (tACS) and not tDCS [15] were excluded from the qualitative analysis. Another article investigating the effect of a single session of tDCS (anode, cathode, sham) over the medial prefrontal cortex (PFC) on anxiety symptoms after exposure in 12 patients with treatment resistant OCD was also excluded [16].

A total of 12 articles was included in the qualitative analysis, nine from the primary search and three from the manual search [17–19].

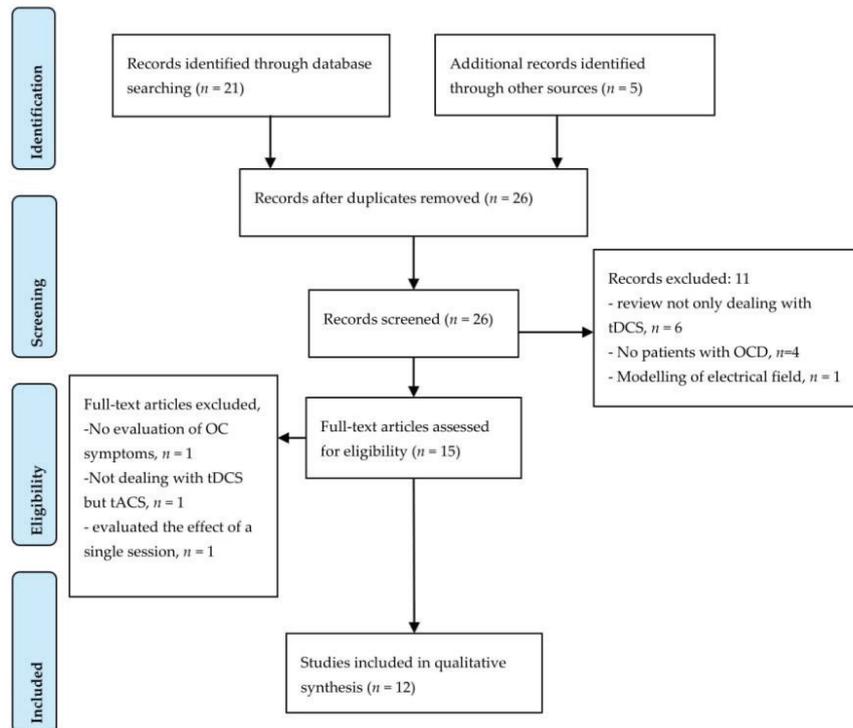


Figure 1. PRISMA flow diagram of selected studies in the qualitative analysis.

3. Results

Amongst the 12 included studies investigating the clinical effects of tDCS in patients with OCD, eight were case reports [17,19–25], three were open-label studies, including 5, 8, and 42 patients [18,26,27] and one was a randomized-controlled study including 12 patients with OCD [28]. Remarkably, none of the studies was sham-controlled (Table 1).

In the first case report, Volpato and colleagues [20] observed no significant effects of 10 sessions of tDCS (20 min, 2 mA) on OC symptoms when the cathode was placed over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC; over F3, according to the 10/20 international electroencephalography EEG system) and the anode extra-cephalically (on the neck). Interestingly, the authors reported a significant decrease of depression and anxiety symptoms. Other studies have tried different electrode montages and have shown beneficial outcomes on OC symptoms (see Figure 2 for an illustration of the electrode montages). Namely, two studies targeted the left DLPFC by placing the anode over the left DLPFC (F3) and the cathode either over the right DLPFC (F4) [25] or the right orbitofrontal cortex (OFC) /supraorbital area (Fp2) [18]. Three studies used an electrode montage positioning the cathode over the left OFC (Fp2) and the anode over the occipital region (O2) or the cerebellum [19,22,26]. One study targeted the right OFC (Fp2) with the cathode and the left parieto-temporo-occipital region with the anode (midway between P1, C3, and T7) [27]. Finally, five studies targeted the pre-supplementary motor area (SMA). Among them, two placed the anode

over the pre-SMA (Fz/FCz) and the cathode over the right orbitofrontal cortex (Fp2) [17,21], one placed the cathode over the pre-SMA and the anode extra-cephalically over the right deltoid [24], and two compared two different montages with either the anode or the cathode over the pre-SMA and the other electrode extra cephalically over the right deltoid [23,28]. In the included studies, different sizes of electrodes were used: 25 cm² [19,23,24,28], 35 cm² [18,20–22,25,26] and 5.5 cm² [27]. The intensity of stimulation was set at 2 mA in all of the tDCS studies (2–3 mA in [27]) and tDCS duration varied from 20 min [17–20,22,23,26,28] to 30 min [24,25,27]. The number of tDCS sessions also varied; most of the studies delivered 10 [19,20,22,23,26,28] or 20 sessions [17,21,24,25] and one study delivered 15 sessions [18]. tDCS sessions were delivered daily [18,19,23,24,27,28] or twice daily [17,21,22,25,26]. All of the studies used the Yale–Brown Obsessive and Compulsive Scale score (Y-BOCS) [29] to assess OC symptoms.

In summary, a total of 77 patients with OCD received active tDCS with different electrode montages. Most of the studies reported a significant effect of tDCS on OC symptoms, more specifically, a decrease of the YBOCS score. Several studies also reported beneficial effects of tDCS on other symptoms that are often observed in patients with OCD, such as depression and anxiety [18–20,24,25].

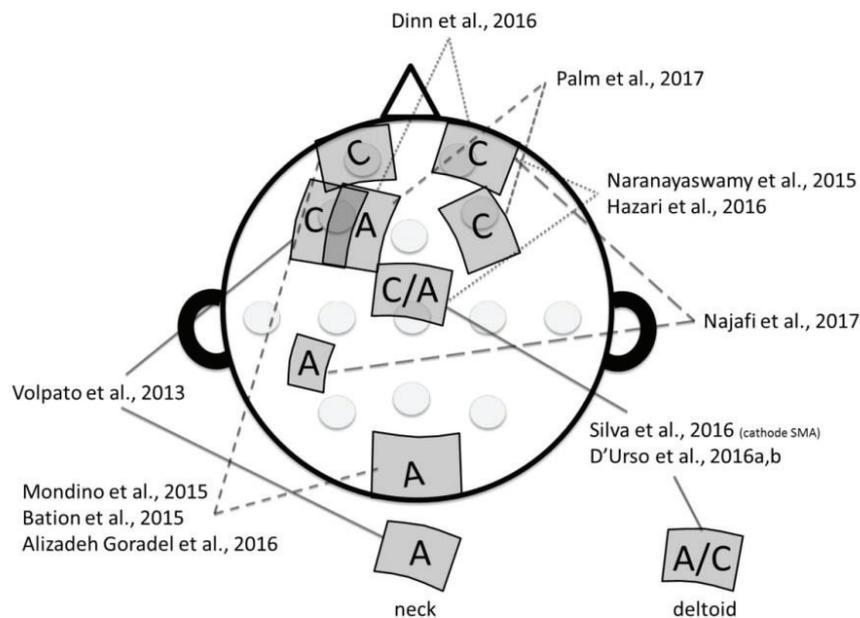


Figure 2. Illustration of the diversity in electrodes montage observed in transcranial direct current stimulation (tDCS) studies aiming to alleviate obsessive-compulsive symptoms in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. A: Anode; C: Cathode. Hazari et al., 2016 [17]; Dinn et al., 2016 [18]; Alizadeh Goradel et al., 2016 [19]; Volpato et al., 2013 [20]; Narayanawamy et al., 2015 [21]; Mondino et al., 2015 [22]; D'Urso et al., 2016a [23]; Silva et al., 2016 [24]; Palm et al., 2017 [25]; Bation et al., 2015 [26]; Najafi et al., 2017 [27]; D'Urso et al., 2016b [28].

Table 1. Main findings of studies investigating the clinical interest of transcranial direct current stimulation (tDCS) to decrease symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD).

Articles	N	Patients Characteristics	Target	Intensity Electrode Size	Duration and Number of Sessions	Main Results
Volpato et al., 2013 [20]	1	Age: 35, male Type*: 2,3,4 Previous TTT: SSRI, SNRI, CBT	Anode: posterior neck-base Cathode: left DLPFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	No effect on OC symptoms. Depression score decreased (−34% HDRS); anxiety score decreased (−17%).
Mondino et al., 2015 [22]	1	Age: 52, female Type*: 3,4 Previous TTT: tricyclic, SSRI, SNRI, AP, Lithium, CBT	Anode: right cerebello-occipital (100 cm ²) Cathode: left OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (2/day; 2 h between 2 sessions)	YBOCS score decreased (−26%)
Hazari et al., 2016 [17]	1	Age: 24, male Type*: 1,2 Previous TTT: SSRI, ECT	Anode: SMA Cathode: right OFC	2 mA, ND	20 min, 20 sessions (2/day, at least 3 h between 2 sessions)	YBOCS decreased (−80%) during 7 months
D'Urso et al., 2016 [23]	1	Age: 33, female Type*: 3 Previous TTT: SSRI, BZD, tricyclic, CBT	Anode: Pre-SMA Cathode: right deltoid And then, Reverse montage	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	Worsening of symptoms after anodal tDCS. YBOCS score decreased (−30%) after cathodal tDCS.
Alizadeh Goradel et al., 2016 [19]	1	Age: 23, female Type*: 1 Previous TTT: SSRI	Anode: right occipital Cathode: left OFC	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	YBOCS score decreased (−64%); Depression score decreased (−87%); −100% anxiety
Palm et al., 2017 [25]	1	Age: 31, male Type*: 1,3 Previous TTT: tricyclic, SSRI, AP, CBT	Anode: left DLPFC Cathode: Right DLPFC	2 mA, 35 cm ²	30 min, 20 sessions (2/day, 3 h between 2 sessions)	Combined with Sertraline. YBOCS score (−22%), depression (−10%) and anxiety (−21%) decreased
Narayanaswamy et al., 2015 [21]	2	Age: 39, female Type*: 1 Previous TTT: SSRI, exposure	Anode: left pre-SMA Cathode: right OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 20 sessions (2/day, at least 3 h between 2 sessions)	Patient 1: YBOCS score decreased (−40%), −52% at day 17
		Age: 24, male Type*: 1 Previous TTT: tricyclic, SSRI				Patient 2: YBOCS score decreased (−46.7%)
Silva et al., 2016 [24]	2	Age: 37, male Type*: 2 Previous TTT: tricyclic, SSRI, CBT	Anode: right deltoid Cathode: bilateral SMA	2 mA, 25 cm ²	30 min, 20 sessions (1/day)	Patient 1: no effect at Week 4. YBOCS score decreased at week 12 (−18%). No changes in anxiety nor depression
		Age: 31, male Type*: 1,3 Previous TTT: tricyclic, SSRI				Patient 2: YBOCS score decreased, (−17%) at Week 4; −55% at week 12. 50% improvement in anxiety and depression

Table 1. Cont.

Dinn et al., 2016 [18]	5	Age: 40.4 (8.4), 4 females, 1 male Type*: ND Previous TTI: SSRI, SNRI, AP	Anode: left DLPFC Cathode: right OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 15 sessions (1/day)	Open Label Study OC symptoms decreased (−23%); depression decreased (−30%)
Bation et al., 2015 [26]	8	Age: 44.2 (13.8), 6 females, 2 males Type*: 1 (n = 5), 3 (n = 3) Previous TTI: tricyclic, 3 SSRI, AP, CBT	Anode: right cerebellum Cathode: left OFC	2 mA, 35 cm ²	20 min, 10 sessions (2/day, at least 3 h between 2 sessions)	Open Label Study YBOCS score decreased (−24.6%)
D'Urso et al., 2016 [28]	12	Age: 39.0 (13.1), 7 females, 5 males Type*: 1 (n = 4), 2 (n = 2), 3 (n = 6) Previous TTI: at least SSRI, CBT	Anode midline pre SMA Cathode: right deltoid (n = 6) OR reverse montage	2 mA, 25 cm ²	20 min, 10 sessions (1/day)	RCT—10 patients completed the study Cathodal tDCS was significantly more effective than anodal tDCS. In cathodal arm, YBOCS score decreased (−17.5%) after 10 sessions, −20.1% after 20 sessions
Najafi et al., 2017 [27]	42	Age: 29.1 (10.1), 23 females, 19 males Type*: ND Previous TTI: at least 2 SSRI, CBT	Anode: parieto-temporo-occipital areas Cathode: right OFC	2–3 mA, 5.5 cm ²	30 min, 15 sessions (1/day)	Open Label Study YBOCS score decreased (−63.4%) Maintenance of the effect at 3 months follow up (−77.6%)

DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; ND: Not Done; OFC: orbitofrontal cortex; (pre) SMA: (pre) supplementary motor area; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Age: mean (standard deviation) years, TTI: treatment, AP: antipsychotic, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, CBT: cognitive behavioural therapy. Type* 1 = obsessions and checking, 2 = symmetry and ordering, 3 = cleanliness and washing, 4 = hoarding according to Leckman et al. 1997 [30].

4. Discussion

We reviewed here studies investigating the clinical effects of tDCS in patients with treatment-resistant OCD. Overall, our review included 12 studies, corresponding with a total sample of 77 patients with OCD. Results indicated that applying tDCS might show promising results to reduce OC symptoms. Little is known regarding the duration of this effect since it has not been systematically investigated. Two studies reported that the beneficial effects were still observed at a three-month [27] or seven-month follow-up [17]. In addition, it is interesting to note that some of the included studies also reported beneficial effects of tDCS on depression and anxiety that are common comorbid symptoms in patients with OCD. In line with this, a recent crossover study has investigated the effect of a single session of tDCS on obsession-induced anxiety after symptom provocation in patients with OCD. They reported a significant decrease in the severity of the obsession-induced anxiety following tDCS applied with the cathode over the medial PFC as compared with tDCS applied with the anode over the medial PFC and sham tDCS [16]. One may hypothesize that anxiety, depression, and OCD share abnormalities within brain networks that are targeted by cortical stimulation. However, the findings of beneficial effects of tDCS in OCD should be interpreted with caution and some methodological considerations should be noted.

First, none of the studies that are included in the present review was sham-controlled. One randomized study used a parallel arm design, but compared two active conditions [28]. To the best of our knowledge, only one randomized sham-controlled trial was conducted in OCD patients. This study included 20 patients with OCD and reported that active tDCS (2 mA, 20 min, 15 sessions) applied with the anode over the right DLPFC and the cathode over the left DLPFC improved decision-making abilities as compared to sham tDCS [14]. The authors thus showed that tDCS could have a pro-cognitive effect in patients with OCD, as reported in other psychiatric conditions [5]. However, this study did not provide direct clinical assessment of OC symptoms. Further studies are needed to determine the real effect of repeated sessions of active tDCS on OC symptoms, by comparing with sham. Indeed, previous sham-controlled studies have reported a large sham effect in patients with treatment-resistant OCD receiving repeated sessions of NIBS [11,31].

Second, most of the studies included in our review were case reports and only two studies included more than 10 patients [27,28]. Interpretation of results is thus limited by small sample size. Furthermore, tDCS parameters were highly heterogeneous across studies, in terms of electrode montage (see Figure 2), number of tDCS sessions, tDCS duration, and interval between sessions (from 2 h to 1 day). For instance, regarding electrode positioning, some studies targeted the DLPFC with the anode placed over the left DLPFC (F3) and the cathode over the right OFC [18], or the contralateral DLPFC [25]. Another study placed the cathode over the left DLPFC (F3) and the anode over the neck [20]. Other studies have proposed to target the left OFC (Fp1) or the right OFC (FP2) with the cathode combined with the anode over the right occipital cortex [19,22], the right cerebellum [26] or the temporo-parieto-occipital region [27]. These montages were based on neuroimaging studies showing hyperactivity within the left OFC and hypoactivity within the cerebellum in patients with OCD [9]. The pre-SMA was also commonly targeted in the reviewed studies either with the anode [17,21,23,28] or with the cathode [23,24,28]. In a randomized controlled trial comparing both montages (anode over the pre-SMA or cathode over the pre-SMA), D'Urso and colleagues suggested a better effect of the cathodal-tDCS montage on OC symptoms [28]. Nevertheless, based on these findings, it seems difficult to conclude regarding the optimal tDCS montage to adopt in order to alleviate symptoms in patients with OCD. However, in a computer head modelling study, Senço and colleagues reported interesting findings that may help us identifying the optimal electrode positioning [32]. More precisely, they found that the best theoretical montage to target the neurocircuitry involved in OCD would be with the cathode over the pre-SMA with an extra-cephalic anode, as done in D'Urso and colleagues' study [28].

Regarding the number and duration of tDCS sessions, the choice of delivering 10 to 20 sessions of 20 to 30 min has been mostly extrapolated from the data obtained in studies investigating the clinical effects of tDCS in patients with depression. However, it is not clearly established that increasing the duration and number of sessions leads to a better and longer clinical effect. The interval between

consecutive tDCS sessions should also be considered. Indeed, some studies have shown that the inhibitory effects of a session of cathodal tDCS on motor corticospinal excitability were increased if a second tDCS session was performed during the after-effects of the first and were initially reduced and then re-established if the second tDCS session was performed 3 or 24 h after the first one [33]. Furthermore, it was reported in another study that the excitatory effects of anodal tDCS on motor corticospinal excitability were reduced, but prolonged when a second tDCS session was applied during the after-effects of the first (from 0 to 20 min after) but entirely abolished when the second tDCS session was applied 3 or 24 h after the first [34].

It is important to mention that most of the patients included in the reviewed studies were treated with different medication (in terms of duration and molecules) when they received tDCS. Most of the patients were treated with SSRIs, but in some studies, they were also treated with other medications, such as serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), mood stabilizers or antipsychotics. The concomitant use of medication may influence the effects of tDCS [35]. For instance, studies investigating the effects of tDCS on motor corticospinal excitability have reported that both acute and chronic administration of the SSRI (citalopram) increased and prolonged the excitatory effects that are induced by anodal tDCS and reversed the inhibitory effects of cathodal tDCS into facilitation [36,37]. Furthermore, in a randomized-controlled trial in patients with major depressive disorder, Brunoni et al. have reported that combining tDCS with SSRI (sertraline hydrochloride) induced beneficial clinical improvements that were superior to each treatment taken separately (tDCS only or sertraline only) or sham [38]. Thus, future studies should take into account the concomitant use of medication when investigating the effects of tDCS on OC symptoms.

Clinical characteristics of patients should be taken into account when discussing the role of tDCS in the OCD treatment. For instance, the level of resistance was highly heterogeneous in the reviewed studies; some patients were resistant to several months of combination between SSRI and CBT (e.g., [18,22–26]), some others received ECT [17]. In addition, the subtypes of OCD (obsessions and checking; symmetry and ordering; cleanliness and washing; and, hoarding) [30] were also heterogeneous across studies and might be an important factor to report in future studies. These differences may also account to explain discrepancies observed between studies in term of symptoms improvement (from no effect on OC symptoms [20] to 80% decrease on YBOCS score [17]).

Another limitation is the brain state dependency that may have an impact on the tDCS clinical effect and should also be controlled in future studies. For instance, in the study reporting the largest beneficial effect of tDCS on OC symptoms, patients were not at rest during the stimulation session as in other studies but were required to listen to music and watch movies during the 30-min session duration [27]. In the same way, a single session of cathodal tDCS has been shown to have a beneficial effect when applied during exposure to anxiety [16]. Future studies should investigate the clinical effect of repeated sessions of tDCS when stimulation is applied during exposure to anxiety as compared to with being at rest.

Finally, up to now, no study has investigated the brain correlates of the symptom improvement following tDCS administration in OCD patients. Investigating biological effects of tDCS in patients with OCD will provide a better understanding of the pathophysiology of OCD (as done with other therapeutics, see [10,11]) and of tDCS' mechanisms of action. It could be speculated for example that hyperactive cortico-striatal pathways observed in patients with OCD may be down-regulated by either inhibitory stimulation of the OFC or SMA (with the cathode) or by excitatory stimulation (enhancement, with the anode) of the DLPFC. Neuroimaging or electrophysiological investigations are also needed to steer the parameter optimization. In this way, another transcranial electrical stimulation approach has been proposed recently by Klimke and colleagues [15]. In an open-label study including seven patients with OCD, the authors reported the clinical interest of transcranial alternating current stimulation (tACS) applied at gamma frequency (40 Hz). They observed that gamma-tACS applied in a bilateral fronto-temporal montage decreased OC symptoms by 52%, measured by the YBOCS. This novel protocol appears interesting and future studies are needed to further explore the effects

of gamma-tACS in patients with OCD. Besides the optimization of stimulation parameters, further studies are also needed to determine the clinical and biological predictors of response, as done in studies on depression [39].

5. Conclusions

To conclude, only a few studies investigated the effects of tDCS in OCD, but they showed promising results, with some of them reporting a decrease >35% in YBOCS scores. This effect can be considered as clinically meaningful since the current definition of treatment response is at least a 35% reduction of Y-BOCS score [40]. However, these results are preliminary and further sham-controlled studies are needed to define the role of tDCS in the treatment of OCD and to determine the optimal stimulation parameters to deliver in this indication and subtypes of OCD. To date, regarding the high heterogeneity among studies in terms of the characteristics of patients (e.g., subtypes of OC symptoms, concomitant medication, age) and tDCS parameters (e.g., electrode montage, symptoms provocation paradigm during tDCS), it is difficult to draw a clear conclusion on the efficacy of tDCS in this indication and to propose guidelines for future investigations. Interestingly, based on these preliminary positive reports, randomized clinical trials have been initiated and are now recruiting participants around the world (as seen in clinical trials website: NCT 02407288, 02743715, 03304600). Results from these studies are expected before any conclusion on the relevance of tDCS in patients with OCD can be made.

Acknowledgments: The authors thank the “Conseil Scientifique de la recherche du Centre Hospitalier le Vinatier” for financial support.

Author Contributions: J.B. and M.M. managed the literature search and assisted with the data collection. J.B., M.M. and R.B. wrote the first draft of manuscript. E.P. supervised searches. E.P., M.S. and U.P. critically revised the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflicts of Interest: U.P. received speaker’s honorarium from NeuroCare Group Munich, and has a private practice with NeuroCare Group, Munich. Other authors declare to not have conflict of interest.

References

1. Ruscio, A.M.; Stein, D.J.; Chiu, W.T.; Kessler, R.C. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol. Psychiatry* **2010**, *15*, 53–63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Fontenelle, I.S.; Fontenelle, L.F.; Borges, M.C.; Prazeses, A.M.; Rangé, B.P.; Mendlowicz, M.V.; Versiani, M. Quality of life and symptom dimensions of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* **2010**, *179*, 198–203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Fineberg, N.A.; Reghunandan, S.; Simpson, H.B.; Phillips, K.A.; Richter, M.A.; Matthews, K.; Stein, D.J.; Sareen, J.; Brown, A.; Sookman, D. Accreditation Task Force of The Canadian Institute for Obsessive Compulsive Disorders Obsessive-compulsive disorder (OCD): Practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults. *Psychiatry Res.* **2015**, *227*, 114–125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Pallanti, S.; Quercioli, L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2006**, *30*, 400–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Mondino, M.; Bennabi, D.; Poulet, E.; Galvao, F.; Brunelin, J.; Haffen, E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *World J. Biol. Psychiatry* **2014**, *15*, 261–275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lefaucheur, J.-P.; Antal, A.; Ayache, S.S.; Benninger, D.H.; Brunelin, J.; Cogiamanian, F.; Cotelli, M.; de Ridder, D.; Ferrucci, R.; Langguth, B.; et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* **2017**, *128*, 56–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Nitsche, M.A.; Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.* **2000**, *527*, 633–639. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Keeser, D.; Meindl, T.; Bor, J.; Palm, U.; Pogarell, O.; Mulert, C.; Brunelin, J.; Moller, H.-J.; Reiser, M.; Padberg, F. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 15284–15293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

26. 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* **2016**, *65*, 153–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Najafi, K.; Fakour, Y.; Zarrabi, H.; Heidarzadeh, A.; Khalkhali, M.; Yeganeh, T.; Farahi, H.; Rostamkhani, M.; Najafi, T.; Shabafroz, S.; et al. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Treatment: Resistant Patients who Suffer from Severe Obsessive-compulsive Disorder. *Indian J. Psychol. Med.* **2017**, *39*, 573–578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. D’Urso, G.; Brunoni, A.R.; Mazzaferro, M.P.; Anastasia, A.; de Bartolomeis, A.; Mantovani, A. Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: A randomized, controlled, partial crossover trial. *Depress. Anxiety* **2016**, *33*, 1132–1140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Goodman, W.K.; Price, L.H.; Rasmussen, S.A.; Mazure, C.; Delgado, P.; Heninger, G.R.; Charney, D.S. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatry* **1989**, *46*, 1012–1016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Leckman, J.F.; Grice, D.E.; Boardman, J.; Zhang, H.; Vitale, A.; Bondi, C.; Alsobrook, J.; Peterson, B.S.; Cohen, D.J.; Rasmussen, S.A.; et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* **1997**, *154*, 911–917. [[PubMed](#)]
31. Mansur, C.G.; Myczkowi, M.L.; de Barros Cabral, S.; Sartorelli, M.D.C.B.; Bellini, B.B.; Dias, A.M.; Bernik, M.A.; Marcolin, M.A. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2011**, *14*, 1389–1397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Senço, N.M.; Huang, Y.; D’Urso, G.; Parra, L.C.; Bikson, M.; Mantovani, A.; Shavitt, R.G.; Hoexter, M.Q.; Miguel, E.C.; Brunoni, A.R. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: Emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev. Med. Devices* **2015**, *12*, 381–391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Monte-Silva, K.; Kuo, M.F.; Liebetanz, D.; Paulus, W.; Nitsche, M.A. Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *J. Neurophysiol.* **2010**, *103*, 1735–1740. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Monte-Silva, K.; Kuo, M.-F.; Hessenthaler, S.; Fresnoza, S.; Liebetanz, D.; Paulus, W.; Nitsche, M.A. Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimul.* **2013**, *6*, 424–432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. McLaren, M.E.; Nissim, N.R.; Woods, A.J. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimul.* **2017**, *11*, 52–58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Nitsche, M.A.; Kuo, M.-F.; Karrasch, R.; Wächter, B.; Liebetanz, D.; Paulus, W. Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *Biol. Psychiatry* **2009**, *66*, 503–508. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Kuo, H.-I.; Paulus, W.; Batsikadze, G.; Jamil, A.; Kuo, M.-F.; Nitsche, M.A. Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* **2016**, *41*, 1223–1230. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Brunoni, A.R.; Valiengo, L.; Baccaro, A.; Zanão, T.A.; de Oliveira, J.F.; Goulart, A.; Boggio, P.S.; Lotufo, P.A.; Benseñor, I.M.; Fregni, F. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: Results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* **2013**, *70*, 383–391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. D’Urso, G.; Dell’Osso, B.; Rossi, R.; Brunoni, A.R.; Bortolomasi, M.; Ferrucci, R.; Priori, A.; de Bartolomeis, A.; Altamura, A.C. Clinical predictors of acute response to transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depression. *J. Affect. Disord.* **2017**, *219*, 25–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Lewin, A.B.; de Nadai, A.S.; Park, J.; Goodman, W.K.; Murphy, T.K.; Storch, E.A. Refining clinical judgment of treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* **2011**, *185*, 394–401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



9. Hou, J.; Wu, W.; Lin, Y.; Wang, J.; Zhou, D.; Guo, J.; Gu, S.; He, M.; Ahmed, S.; Hu, J.; et al. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study. *J. Affect. Disord.* **2012**, *138*, 313–321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Van der Straten, A.L.; Denys, D.; van Wingen, G. Impact of treatment on resting cerebral blood flow and metabolism in obsessive compulsive disorder: A meta-analysis. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 17464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Nauczyciel, C.; le Jeune, F.; Naudet, F.; Douabin, S.; Esquevin, A.; Vérin, M.; Dondaine, T.; Robert, G.; Drapier, D.; Millet, B. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: A double-blind, crossover study. *Transl. Psychiatry* **2014**, *4*, e436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Rauch, S.L.; Jenike, M.A.; Alpert, N.M.; Baer, L.; Breiter, H.C.; Fischman, A.J. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry* **1994**, *51*, 62–70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Milad, M.R.; Rauch, S.L. Obsessive-compulsive disorder: Beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn. Sci.* **2012**, *16*, 43–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Yekta, M.; Rostami, R.; Fayyaz, E. Transcranial Direct Current Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients with Obsessive Compulsive Disorder to Improve Decision Making and Reduce Obsession Symptoms. *Pract. Clin. Psychol.* **2015**, *3*, 185–194.
15. Klimke, A.; Nitsche, M.A.; Maurer, K.; Voss, U. Case Report: Successful Treatment of Therapy-Resistant OCD with Application of Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS). *Brain Stimul.* **2016**, *9*, 463–465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Todder, D.; Gershi, A.; Perry, Z.; Kaplan, Z.; Levine, J.; Avirame, K. Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Obsession-Induced Anxiety in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Study. *J. ECT* **2017**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Hazari, N.; Narayanaswamy, J.C.; Chhabra, H.; Bose, A.; Venkatasubramanian, G.; Reddy, Y.C.J. Response to Transcranial Direct Current Stimulation in a Case of Episodic Obsessive Compulsive Disorder. *J. ECT* **2016**, *32*, 144–146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Dinn, W.M.; Aycicegi-Dinn, A.; Göral, F.; Karamursel, S.; Yildirim, E.A.; Hacioglu-Yildirim, M.; Gansler, D.A.; Doruk, D.; Fregni, F. Treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Insights from an open trial of transcranial direct current stimulation (tDCS) to design a RCT. *Neurol. Psychiatry Brain Res.* **2016**, *22*, 146–154. [[CrossRef](#)]
19. Alizadeh Goradel, J.; Pouresmali, A.; Mowlaie, M.; Sadeghi Movahed, F. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Obsession-compulsion, Anxiety, and Depression of a Patient Suffering from Obsessive-compulsive Disorder. *Pract. Clin. Psychol.* **2016**, *4*, 75–80. [[CrossRef](#)]
20. Volpato, C.; Piccione, F.; Cavinato, M.; Duzzi, D.; Schiff, S.; Foscolo, L.; Venneri, A. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* **2013**, *19*, 360–370. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Narayanaswamy, J.C.; Jose, D.; Chhabra, H.; Agarwal, S.M.; Shrinivasa, B.; Hegde, A.; Bose, A.; Kalmady, S.V.; Venkatasubramanian, G.; Reddy, Y.C.J. Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD. *Brain Stimul.* **2015**, *8*, 655–657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Mondino, M.; Haesebaert, E.; 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* **2015**, *31*, 271–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. D’Urso, G.; Brunoni, A.R.; Anastasia, A.; Micillo, M.; de Bartolomeis, A.; Mantovani, A. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* **2016**, *22*, 60–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Silva, R.M.; Brunoni, A.R.; Miguel, E.C.; Shavitt, R.G. 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.* **2016**, *134*, 446–450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Palm, U.; Leitner, B.; Kirsch, B.; Behler, N.; Kumpf, U.; Wulf, L.; Padberg, F.; Hasan, A. Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: A case report and review of the literature. *Neurocase* **2017**, *23*, 173–177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

N-Acetyl-Aspartate in the dorsolateral prefrontal cortex in men with schizophrenia and auditory verbal hallucinations: A 1.5T Magnetic Resonance Spectroscopy Study

Marion Psomiades^{1,2,3}, Marine Mondino^{1,2,3}, Clara Fonteneau^{1,2,3}, Remy Bation^{1,2,3}, Frederic Haesebaert^{1,2,3}, Marie-Françoise Suaud-Chagny^{1,2,3} & Jerome Brunelin^{1,2,3}

Received: 16 June 2017
Accepted: 27 February 2018
Published online: 07 March 2018

Auditory verbal hallucinations (AVH) in patients with schizophrenia are linked to abnormalities within a large cerebral network including frontal and temporal regions. Whilst abnormalities of frontal speech production and temporal speech perception regions have been extensively studied, alterations of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), a region critically involved in the pathophysiology of schizophrenia, have rarely been studied in relation to AVH. Using 1.5T proton magnetic resonance spectroscopy, this study examined the relationship between right and left DLPFCs N-AcetylAspartate (NAA) levels and the severity of AVH in patients with schizophrenia. Twenty-seven male patients with schizophrenia were enrolled in this study, 15 presented daily treatment-resistant AVH (AVH+) and 12 reported no AVH (no-AVH). AVH+ patients displayed higher NAA levels in the right DLPFC than no-AVH patients ($p = 0.033$). In AVH+ patients, NAA levels were higher in the right DLPFC than in the left ($p = 0.024$). No difference between the right and left DLPFC was observed in no-AVH patients. There was a positive correlation between NAA levels in the right DLPFC and the severity of AVH ($r = 0.404$, $p = 0.037$). Despite limited by magnetic field strength, these results suggest that AVH may be associated with increased NAA levels in the right DLPFC in schizophrenia.

Auditory verbal hallucinations (AVH) are a disabling and frequent symptom in patients with schizophrenia. Classically, AVH have been linked to abnormal activities within bilateral inferior frontal and temporal regions associated with speech generation and speech perception^{1,2}. Also, patients with AVH have been reported to display abnormal structural^{3,4} and functional⁵ fronto-temporal connectivity and abnormal inter-hemispheric connections between auditory cortices⁶. However, language-related areas are not the only brain structures involved in the generation of AVH. Numerous functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies highlighted the involvement of the left^{5,7-10} and the right^{1,7,8,11} dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in AVH. However, only few studies have explored the functional connectivity of the right DLPFC by comparing patients with AVH (AVH+ patients) and patients with no AVH (no-AVH patients). In this line, measuring local neuronal activity by regional homogeneity analysis of BOLD, Cui *et al.*⁸ put forward an increased contribution of the right DLPFC in AVH+ patients compared to no-AVH patients. At the neurochemical level, only few studies have investigated the contribution of the DLPFC in AVH in patients with schizophrenia. In a recent study using proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS), Ćurčić-Blake *et al.*¹² reported higher Glx levels in the left DLPFC in AVH+ patients compared with no-AVH patients whereas the right part of the DLPFC was not considered. When

¹INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Psychiatric Disorders: from Resistance to Response Team, Lyon, F-69000, France. ²University Lyon 1, Villeurbanne, F-69000, France. ³Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron, France. Correspondence and requests for materials should be addressed to J.B. (email: jerome.brunelin@ch-le-vinatier.fr)



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis

Letter to the Editor

Repetitive transcranial magnetic stimulation can alleviate treatment-resistant depression in patients with progressive supranuclear palsy

Keywords:

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)
 Progressive supranuclear palsy (PSP)
 Depression
 Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)
 Atypical parkinsonian syndrome

Major depressive disorder is diagnosed in 20%–56% of patients with progressive supra nuclear palsy (PSP) and apathy is observed in more than 70% of cases [1]. Both syndromes can be present in early stage disease and are classically unresponsive to available treatments [2]. They may lead to a lower quality of life, cognitive deterioration and increased institutionalization [1]. Neuroimaging studies have associated these symptoms to prefrontal cortex abnormalities [3]. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a powerful tool to modulate brain activity and connectivity [4]. Low frequency rTMS applied over the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is safe and consensually recommended in patients with treatment-resistant major depressive disorder [4,5].

A 62 years old man, recently diagnosed with PSP, was referred to our treatment-resistant depression unit after a suicidal attempt. The patient presented a major depressive episode according to DSM-5.0 criteria for two years, associated with apathy and anxiety. Insidious personality changes and anxious symptoms were reported several years before PSP diagnosis. Depressive symptoms failed to respond to several pharmacological approaches (venlafaxine, paroxetine, fluoxetine, clomipramine, mianserine). Neurological examination revealed vertical opthalmoplegia, axial rigidity, hypokinetic dysarthria and mild alteration of executive functions. The PSP rating scale [2] scored 28/100 and the Montreal cognitive assessment (MoCA) 25/30.

After obtaining written informed consent, according to our previous study [5] the patient received 20 sessions of open-label 1 Hz rTMS over the right DLPFC delivered once daily over 4 weeks. The patient received no treatment besides hydroxyzine in case of major anxiety. Stimulations were performed using a Magpro X100 (Mag2Health, France) stimulator system with a 70 mm figure-eight coil. Each session consisted in delivering 6 trains of 1 min duration separated by 30 s inter-train “off” periods. The stimulation intensity was set at 120% of the resting motor threshold. The coil was applied over the right DLPFC, on a point situated 6 cm anterior to the motor cortex hotspot. Evaluations were performed at baseline and after the rTMS sessions using the Montgomery–Asberg

Depression Rating scale (MADRS), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Lille Apathy Rating Scale (LARS) and the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale. The PSP rating scale and the MoCA were re-assessed after the rTMS treatment.

We observed a robust effect of rTMS on depressive symptoms and apathy: the MADRS score decreased from 33/60 (severe depression) to 12/60 (residual depressive symptoms) and the LARS score from –10/36 (moderately apathetic) to –28/36 (non apathetic). The STAI score slightly decreased from 72/80 to 61/80 (severely anxious). Autonomy improved: the GAF scale score increased from 40/100 (major impairment) to 70/100 (some difficulty). No adverse events were noted. Motor and cognitive scale scores remained unchanged.

There is a lack of studies evaluating the efficacy of conventional treatment approaches to alleviate psychiatric symptoms in PSP [2]. Electroconvulsive therapy (ECT) is the most effective treatment of depression but its usefulness remains unclear in PSP due to serious adverse events like confusion and bulbar symptoms aggravation [6]. In contrast, rTMS tolerance profile is good and sessions can be performed in ambulatory care. Low frequency rTMS over the right DLPFC is considered as effective to treat unipolar depression and better tolerated than high frequency rTMS over the left DLPFC, which already showed efficacy to improve Parkinson’s disease related depression and executive dysfunction (level B recommendation) [4,5]. However, rTMS has not been evaluated for the management of psychiatric symptoms associated with other neurological disorders [4].

This is the first report of the clinical interest and safety of a non-invasive brain stimulation therapy to alleviate psychiatric symptoms in an atypical parkinsonian syndrome. Although sham-controlled studies are needed, it suggests that right DLPFC plays a critical role in psychiatric symptoms of PSP and that rTMS may be useful to relieve depression and improve autonomy in this disease.

References

- [1] A. Gerstenecker, K. Duff, B. Mast, I. Litvan, Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy, *Psychiatry Res.* 210 (2013) 1205–1210.
- [2] C. Colosimo, T.H. Bak, M. Bologna, A. Berardelli, Fifty years of progressive supranuclear palsy, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85 (2014) 938–944.
- [3] B. Herting, B. Beuthien-Baumann, K. Pöttrich, M. Donix, A. Triemer, J.B. Lampe, et al., Prefrontal cortex dysfunction and depression in atypical parkinsonian syndromes, *Mov. Disord.* 22 (2007) 490–497.
- [4] J.-P. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal, S.S. Ayache, C. Baeken, D.H. Benninger, et al., Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *Clin. Neurophysiol.* 125 (2014) 2150–2206.
- [5] J. Brunelin, I. Jalenques, B. Trojak, J. Attal, D. Szekely, A. Gay, et al., The efficacy

<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.004>
 1353-8020/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: S. Boulogne, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation can alleviate treatment-resistant depression in patients with progressive supranuclear palsy, *Parkinsonism and Related Disorders* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.004>

Resting-State Functional Connectivity of the Nucleus Accumbens in Auditory and Visual Hallucinations in Schizophrenia

Benjamin Rolland¹⁻³, Ali Amad^{2,3}, Emmanuel Poulet⁴, Régis Bordet¹, Alexandre Vignaud⁵, Rémy Bation⁶, Christine Delmaire^{2,7}, Pierre Thomas^{2,3}, Olivier Cottencin^{2,3}, and Renaud Jardri^{2,3,8}

¹Department of Pharmacology, EA1046, Université Lille Nord de France, Lille, France; ²LNFP, EA4559, Université Lille Nord de France, Lille, France; ³Department of Psychiatry, Pediatric Psychiatry and Addiction Medicine, CHU Lille, Lille, France; ⁴Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon, EA 4166, CH le Vinatier, University Lyon 1, Lyon, France; ⁵UNIRS, NeuroSpin, I2BM, DSV, CEA Gif Sur Yvette, France; ⁶Équipe d'Accueil 4615, Université Lyon 1, Bron, France; ⁷Department of Neuroradiology, CHU Lille, Lille, France; ⁸Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Fontan, Lille Cedex, France

*To whom correspondence should be addressed; Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Fontan, CHRU de Lille, CS 70001, 59037 Lille Cedex, France; tel: +33 320 446 747; fax: +33 320 444 913; e-mail: renaud.jardri@chru-lille.fr

Both auditory hallucinations (AH) and visual hallucinations may occur in schizophrenia. One of the main hypotheses underlying their occurrence involves the increased activity of the mesolimbic pathway, which links the ventral tegmental area (VTA) and the nucleus accumbens (NAcc). However, the precise contribution of the mesolimbic pathway in hallucinations across various sensory modalities has not yet been explored. We compared the resting-state functional connectivity (rs-FC) of the NAcc among 16 schizophrenia patients with pure AH, 15 with both visuoauditory hallucinations (VAH), and 14 without hallucinations (NoH). A between-group comparison was performed using random-effects ANCOVA (rs-FC of the bilateral NAcc as the dependent variable, groups as the between-subjects factor, age and Positive and Negative Syndrome Scale scores as covariates; q (false discovery rate [FDR]) < .05). Compared to the NoH group, the AH group exhibited significantly enhanced NAcc rs-FC with the left temporal superior gyrus, the cingulate gyri, and the VTA, whereas the VAH group, compared to the AH group, exhibited significantly enhanced NAcc rs-FC with the bilateral insula, putamen, parahippocampal gyri, and VTA. The strength in rs-FC between the NAcc and the VTA appeared to be positively associated with the presence of hallucinations, but the NAcc FC patterns changed with the complexity of these experiences (ie, 0, 1, or 2 sensory modalities), rather than with severity. This might support the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. Moreover, these findings suggest that future clinical and neurobiological studies of hallucinations should evaluate not only the global severity of symptoms but also their sensorial features.

Key words: hallucinations/visual/schizophrenia/salience/ventral tegmental area/nucleus accumbens/striatum/MRI

Introduction

Hallucinations are erroneous percepts without corresponding environmental objects. Hallucinations may occur in schizophrenia, classified within "positive symptoms."¹ Auditory hallucinations (AH) are common in schizophrenia and mainly involve hearing voices.² However, hallucinations may involve other sensory modalities. Visual hallucinations (VH) have been estimated to affect 27% of schizophrenic patients during their lifetime.³ Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies indicate that AH and VH elicit specific patterns of cerebral activity. Previous studies have associated AH with networks involved in speech and salience.⁴ VH data are more cursory, although aberrant activity of the visual association areas and hippocampal complex may be involved.^{5,6}

At the molecular level, hallucinations during schizophrenia might result from increased dopaminergic (DAergic) transmission.⁷ Since the 1970s, the mesolimbic pathway has been a proposed target of DAergic hyperactivity in schizophrenia. This pathway projects from the ventral tegmental area (VTA) to the ventral striatum (vStr).^{8,9} Furthermore, the nucleus accumbens (NAcc; the most ventral portion of the striatum) has been proposed as the central therapeutic site of action for antipsychotic medications.^{10,11} This hypothesis has been supported by the results of imaging studies, which have found increased metabolism of the vStr during positive symptoms¹² and have correlated NAcc activation to the

BRIEF REPORTS

Slow Transcranial Magnetic Stimulation Can Rapidly Reduce Resistant Auditory Hallucinations in Schizophrenia

Emmanuel Poulet, Jérôme Brunelin, Benoit Bediou, Rémi Bation, Louis Forgeard, Jean Dalery, Thierry d'Amato, and Mohamed Saoud

Background: Almost a quarter of patients with schizophrenia present with resistant auditory verbal hallucinations (AVH), a phenomenon that may relate to activation of brain areas underlying speech perception. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at 1 Hz reduces cortical activation, and recent results have shown that 1-Hz left temporoparietal rTMS may reduce AVH. The aim of this study was to replicate recent data and investigate whether low-frequency rTMS with a high total stimulation number delivered in a shorter 5-day block produces similar benefit.

Methods: Ten right-handed schizophrenia patients with resistant AVH received 5 days of active rTMS and 5 days of sham rTMS (2,000 stimulations per day at 90% of motor threshold) over the left temporoparietal cortex in a double-blind crossover design. The two weeks of stimulation were separated by a 1-week washout period.

Results: AVH were robustly improved (56%) by 5 days active rTMS, whereas no variation was observed after sham. Seven patients were responders to active treatment, five of whom maintained improvement for at least 2 months.

Conclusions: These data confirm the efficiency of low-frequency rTMS applied to the left temporoparietal cortex, compared with sham stimulation, in reducing resistant AVH. This improvement can be obtained in only 5 days without serious initial adverse events.

Key Words: Auditory hallucinations, low frequency, schizophrenia, temporoparietal cortex, therapeutic, TMS

Auditory verbal hallucinations (AVH) are a key feature in patients with schizophrenia (Slade and Bentall 1988) and generally consist of spoken speech or "voices." They are reported by 50%–70% of patients with schizophrenia (Andreasen and Flaum 1991), most of whom are successfully treated with antipsychotic medication; 25%–30% of hallucinating patients with schizophrenia are refractory to antipsychotic drugs, however (Shergill et al 1998) with persistent associated distress, functional disability, and, at times, lack of behavioral control.

Functional brain imaging studies with ¹⁵O positron emission tomography have demonstrated blood flow activation in left temporoparietal auditory–linguistic cortex during AVH experience in right-handed patients (Silbersweig and Stern 1996; Silbersweig et al 1995). The involvement of this brain area was further confirmed with fMRI (Shergill et al 2000).

Low-frequency (<1 Hz), extended duration (>15 min), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reduces activation in the brain area directly stimulated, as well as in other functionally connected brain areas (Siebner et al 1999; Wassermann 1998). The physiologic basis of this effect is not well understood but may reflect reduced pyramidal neuron excitability (Touge et al 2001) or neuroplasticity changes analogous to those associated with long-term depression (Hoffman and Cavus 2002).

Considered together, these two findings suggest that low-

frequency rTMS delivered to the left temporoparietal cortex would curtail auditory hallucinations by reducing excitability of distributed neurocircuits that produce these experiences. In 1999, Hoffman and colleagues first reported beneficial effects of this treatment in a preliminary study with three patients. Patients were treated about 10 min daily during 4 days (2,400 stimulations at 80% of motor threshold) and demonstrated an improvement in AVH severity rated on a visual analogic scale. To our knowledge, only four additional reports have focused on this issue to date. In 2000, 12 medication-resistant hallucinating patients with schizophrenia were treated in a crossover active–sham stimulation design (Hoffman et al 2000), and active stimulation (2,880 stimulations, at 80% of motor threshold) again reduced AVH severity. In this study, four patients were nonresponders because of anticonvulsant drug cotreatment. In 2002 in an open trial, (d'Alfonso and colleagues 2002) treated 8 patients with 12,000 stimulations at 80% of motor threshold and described a significant effect of rTMS treatment. In 2003, we published a case report describing a man with severe paranoid schizophrenia who remained deluded and aggressive and continued to hallucinate, despite high antipsychotic medication doses. After 10 low-frequency rTMS sessions (with a total of 9,519 stimulations), he kept his distance from the content of voices, no longer behaved as if he were under their control, and was observed as calmer and nonaggressive (Franck et al 2003). Finally, in 2003 in a double-blind study, Hoffman and colleagues (2003) reported robust AVH improvement in 24 patients with low-frequency rTMS (7,920 stimulations at 90% of motor threshold) relative to sham stimulation. Frequency of hallucination and attentional salience were the two AVH aspects that showed greatest improvement. Duration of treatment effects varied widely, with 52% of patients maintaining improvement for at least 15 weeks.

According to most of those preliminary reports, low-frequency rTMS treatment was delivered with growing daily number of stimulations in a 10 consecutive working day block. The aim of our study was first to replicate recent preliminary studies and second to investigate whether low-frequency rTMS treatment with twice the total number of stimulation pulses per day

From the Vulnérabilité à la Psychose de la Prédiction à la Prévention (EP, JB, BB, JD, TD, MS), UCBL, and Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon (EP, JB, BB, JD, TD, MS), Hôpital Cardiologique, Lyon; and Service Hospitalo Universitaire de Psychiatrie Adulte (DP, RB, LF, JD, TD, MS), Bron, France.

Address reprints to Dr. T. d'Amato, Service Hospitalo Universitaire de Psychiatrie adulte, Pr Dalery, CH Le Vinatier, 95 Boulevard Pinel, 69 677 BRON cedex, France; E-mail: thierry.damato@ch-le-vinatier.fr.

Received June 4, 2004; revised September 29, 2004; accepted October 21, 2004.

0006-3223/05/\$30.00

doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.007

BIOL PSYCHIATRY 2005;57:188–191
© 2005 Society of Biological Psychiatry

ANNEXES

Annexe 1 : YBOCS

ECHELLE D'OBSSESSIONS-COMPULSIONS DE YALE-BROWN

Y-BOCS

W. GOODMAN

Traduction française : E. MOLLARD et al.

CONSIGNES POUR L'UTILISATION

L'objectif de cette échelle est de mesurer la gravité et le type des symptômes décrits par les patients souffrant d'obsessions-compulsions.

En règle générale, les items sont cotés selon ce que disent les patients. Cependant, c'est le jugement clinique de l'évaluateur qui déterminera le score final. Il s'agit d'évaluer les caractéristiques de chaque item pendant la semaine qui a précédé l'entretien d'évaluation (le temps de l'entretien étant inclus dans l'évaluation). Les scores devront refléter la survenue moyenne de chaque item pour la semaine écoulée. Cette échelle doit être utilisée sous la forme d'un entretien semi-structuré. L'évaluateur devra évaluer les items dans l'ordre imposé par l'auteur. Cependant, l'évaluateur reste libre de poser des questions supplémentaires s'il souhaite avoir des éclaircissements. Si le patient donne volontiers un certain nombre d'informations au cours de l'entretien, ces dernières seront prises en considération. Les évaluations seront limitées aux éléments d'informations et observations obtenues pendant l'entretien. Si vous estimez que l'information obtenue paraît progressivement inexacte, alors l'honnêteté du patient peut être mise en cause et ceci sera noté à la fin de l'entretien. Des informations complémentaires fournies par un tiers (par exemple, conjoint ou parent) peuvent être utilisées pour la cotation sous réserve que (1) ces informations soient indispensables à une évaluation adéquate de la sévérité du symptôme et que (2) un suivi semaine par semaine peut être assuré par la présence de cette tierce personne lors de CHAQUE évaluation. Avant d'engager l'entretien avec les questions, donnez au patient une définition des "obsessions" et des "compulsions" comme suit :

"Les OBSESSIONS sont des idées pénibles, des pensées, des images ou des désirs impulsifs qui vous viennent à l'esprit d'une manière répétitive. Elles peuvent vous sembler apparaître contre votre volonté. Vous

pouvez aussi les trouver répugnantes, reconnaître qu'elles sont dénuées de sens, ou estimer qu'elles ne correspondent pas du tout à votre personnalité. Elles sont souvent source d'angoisse.

Les COMPULSIONS, d'un autre côté, sont des comportements ou des actes que vous vous sentez obligé d'accomplir, même si vous les reconnaissez comme dénués de sens ou excessifs. Parfois, vous essayez de résister et de ne pas les faire, mais ceci s'avère souvent difficile. Vous pouvez ressentir une anxiété qui ne diminuera pas, tant que l'acte n'est pas accompli.

Je vais vous donner quelques exemples d'obsessions-compulsions . Un exemple d'obsession serait la pensée récurrente ou le désir impulsif de faire gravement mal physiquement à vos enfants, même si vous ne l'aviez jamais voulu. Un exemple de compulsion serait le besoin de vérifier le verrou de la porte d'entrée six fois avant de pouvoir quitter la maison.

Si la plupart des compulsions sont des comportements observables, d'autres sont des actes mentaux inobservables comme une vérification silencieuse, ou la nécessité de vous répéter des phrases qui n'ont pas de sens, chaque fois que vous avez une mauvaise pensée." "Avez-vous des questions à poser sur le sens de ces deux mots ?"

(Si non, continuez.)

En cas de mesures répétées, il n'est pas nécessaire de donner à nouveau ces définitions et ces exemples au patient dans la mesure où l'on est sûr qu'il les a bien compris. Il peut être suffisant de lui rappeler que les obsessions sont des pensées et les compulsions des actes que l'on se sent obligé de faire, actes ou rituels mentaux.

Demandez au patient d'énumérer les obsessions et les compulsions qu'il a couramment afin d'établir une liste de symptômes-cibles. Utilisez la "Checklist" DES OBSESSIONS-COMPULSIONS pour vous aider à identifier les symptômes actuels. Il est également utile de bien identifier les symptômes actuels dans la mesure où ils peuvent apparaître lors d'évaluations ultérieures. Après avoir identifié les obsessions et les compulsions, ordonnez-les sur la feuille répertoriant les SYMPTOMES-CIBLES en fonction de critères cliniques facilement discernables (par exemple, répartissez les compulsions-cibles en vérification et lavage). Notez les éléments pertinents des symptômes afin qu'ils puissent être plus facilement repérés (par exemple, quand on répertorie les vérifications, spécifiez ce que le patient vérifie). Assurez-vous bien de noter les symptômes les plus importants,

par exemple, ceux qui feront l'objet principal de l'évaluation. De toute façon, le score final pour chaque item devra refléter une évaluation composite de l'ensemble des obsessions et des compulsions du patient. Le cotateur doit vérifier si les comportements rapportés sont des symptômes obsessionnels-compulsifs authentiques et non des symptômes d'un autre trouble tel que la phobie simple ou la paraphilie (déviations sexuelles). Le diagnostic différentiel entre certains tics moteurs complexes et certaines compulsions (par exemple, impliquant le toucher) peut être difficile, voire impossible. Dans de tels cas, il est particulièrement important de fournir une description précise des symptômes-cibles et d'être homogène lors de cotations ultérieures. Une évaluation séparée de la sévérité du tic effectuée à l'aide d'un instrument de cotation spécifique des tics peut être nécessaire dans de tels cas. Quelques items présents dans la liste de symptômes de la y-bocs tels que la trichotillomanie sont actuellement classés dans le DSM-III R comme des symptômes d'un trouble du contrôle des impulsions. Il est important de noter que l'utilisation de l'échelle y-bocs pour des troubles autres que le trouble obsessionnel-compulsif défini dans le DSM-III R reste encore à valider. Cependant, lors de l'utilisation de la y-bocs pour l'évaluation de la sévérité de symptômes ne faisant pas strictement partie du trouble obsessionnel-compulsif (par exemple, la trichotillomanie), la pratique courante est d'effectuer la cotation à deux reprises, une fois pour les symptômes obsessionnels-compulsifs "classiques" et, dans un deuxième temps, pour les symptômes pouvant être éventuellement reliés au trouble obsessionnel-compulsif. De cette façon, on obtient deux scores séparés, un pour la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs et un autre pour la sévérité des symptômes pour lesquels la relation avec le trouble obsessionnel-compulsif n'est pas certaine. En cas d'évaluation répétée, revoyez les obsessions-cibles et éventuellement modifiez-les avant de coter l'item 1, faites de même pour les compulsions avant de coter l'item 6. Veuillez noter les scores sur la feuille de cotation.

LISTE DES SYMPTOMES

Cocher tous les symptômes du patient, mais veuillez marquer les symptômes principaux par un "P" (le cotateur doit s'assurer que les symptômes sont des symptômes du trouble obsessionnel compulsif (TOC) authentiques et non des symptômes d'un autre trouble tel que la Phobie Simple ou l'Hypochondrie). Les symptômes marqués d'un "*" peuvent être ou ne pas être des symptômes du TOC.

Actuelle Passée OBSESSIONS A THEME AGRESSIF

Peur de se faire du mal.

Peur de faire du mal aux autres.

Images de violence ou d'horreur.

Peur de laisser échapper des obscénités ou des insultes.

Peur de faire quelque chose d'autre qui met dans l'embarras*.

Peur d'agir sous une impulsion non voulue (par exemple, de poignarder un ami).

Peur de voler des choses. Peur de blesser d'autres personnes par négligence (par exemple, provoquer ou subir un accident de la voie publique).

Peur que quelque chose d'autre de terrible puisse arriver par sa faute (par exemple, le feu, un cambriolage).

Autres -----

OBSESSIONS DE CONTAMINATION

Préoccupation ou dégoût liés aux sécrétions ou aux déchets corporels (par exemple, l'urine, les selles, la salive).

Préoccupation liée à la saleté ou aux microbes.

Préoccupation excessive liée aux éléments contaminants dans l'environnement (par exemple, l'amiante, les radiations, les déchets toxiques).

Préoccupation excessive liée aux éléments touchant la maison (par exemple, les détergents, les solvants).

Préoccupation excessive à l'égard des animaux (par exemple, insectes).

Préoccupation liée aux substances ou résidus collants.

Préoccupé à l'idée d'être malade à cause d'un agent contaminant.

Préoccupé à l'idée de communiquer une maladie aux autres (agressivité).

Préoccupé simplement par le malaise qu'il ressentirait à la suite d'une contamination.

Autres -----

OBSESSIONS SEXUELLES

Pensées, images ou impulsions perverses ou interdites à propos de la sexualité.

Le contenu a trait à des enfants ou à l'inceste.

Le contenu a trait à l'homosexualité*.

Comportement sexuel envers les autres (agressivité).

Autres -----

OBSESSIONS DE COLLECTION, D'ACCUMULATION

À distinguer des collections et attrait pour les objets ayant une valeur sentimentale ou monétaire.

Préoccupation excessive liée à la saleté ou aux microbes.

OBSESSIONS RELIGIEUSES

Préoccupation liée aux sacrilèges ou aux blasphèmes.

Préoccupation excessive liée au bien/mal, ou à la moralité.

Autres -----

OBSESSIONS DE SYMETRIE, D'EXACTITUDE, D'ORDRE

Accompagnées d'une pensée magique (par exemple, préoccupé à l'idée que sa mère puisse avoir un accident si les choses ne sont pas rangées à leur place).

Non accompagnées d'une pensée magique.

OBSESSIONS DIVERSES

Besoin de savoir ou de se souvenir.

Peur de dire certaines choses.

Peur de ne pas dire exactement ce qu'il faut.

Peur de perdre des choses.

Images parasites (neutres).

Sons, mots ou musiques parasites et dénués de sens.

Géné par certains sons/bruits *.

Nombres qui portent bonheur ou malheur.

Attribution de significations spéciales aux couleurs.

Peurs superstitieuses.

Autres -----

OBSESSIONS COMPULSIONS SOMATIQUES

Préoccupation liée aux maladies *.

Préoccupation excessive liée à une partie du corps ou à son apparence (par exemple, dysmorphophobie) *.

Autres -----

COMPULSIONS DE LAVAGE / NETTOYAGE

Lavage des mains ritualisé ou excessif.

Soins corporels ritualisés ou excessifs (douche, bain, brossage des dents).

Nettoyage d'objets appartenant à la maison ou non.

Autres mesures pour éviter ou supprimer le contact avec des éléments
contaminants.

Autres -----

COMPULSIONS DE VERIFICATION

Vérifier les portes, les serrures, la cuisinière, les appareils ménagers, le frein à main
dans la voiture, etc.

Vérifier que rien ne risque de faire du tort aux autres.

Vérifier que rien ne risque de faire du tort à soi-même.

Vérifier que rien de catastrophique n'est / ne va arrivé(er).

Vérifier l'absence d'erreur.

Vérifications en rapport avec les obsessions somatiques.

Autres vérifications -----

RITUELS DE REPETITION

Re-lecture ou ré-écriture.

Répétition d'activités routinières (par exemple, sortir / entrer, se lever / s'asseoir,
etc.).

Autres -----

COMPULSIONS AYANT POUR THEME LE FAIT DE COMPTER

COMPULSIONS D'ORDRE / DE RANGEMENT

COMPULSIONS DE COLLECTION

A distinguer des collections et de l'intérêt pour les objets de valeur sentimentale ou
monétaire (par exemple, lire soigneusement du courrier sans valeur, empiler les
vieux journaux, trier les ordures, collectionner les objets inutiles).

Autres -----

COMPULSIONS DIVERSES

Rituels mentaux (autres que vérifier ou compter).

Besoin excessif de faire des listes.

Besoin de dire, de demander, de confesser.

Besoin de toucher, tapoter ou frotter *.

Rituels impliquant un clignement d'yeux ou un regard fixe *.

Mesures (non des vérifications) pour éviter : de se faire du mal ----- ; de faire du mal aux autres ----- ; des conséquences catastrophiques -----

Comportements alimentaires ritualisés *.

Comportements superstitieux.

Trichotillomanie *.

Autres comportements d'auto-agression ou d'auto-mutilation.

Autres -----

ECHELLE D'OBSESSIONS-COMPULSIONS DE YALE-BROWN

Y-BOCS

Outil d'évaluation 4

"Je vais vous poser quelques questions sur vos obsessions".

(Veuillez faire référence aux obsessions-cibles du patient.) Noter les scores sur la feuille récapitulative.

1 Durée des pensées obsédantes

"Combien de temps durent les pensées obsédantes ?"

Lorsque les obsessions surviennent d'une manière intrusive, brève et intermittente, il est parfois impossible d'évaluer leur durée en termes d'heures. Dans ce cas, estimez la durée en fonction de la fréquence de leur survenue. Prenez aussi bien en considération la fréquence de la survenue de la pensée, que le nombre d'heures dans la journée qui sont affectées par cette pensée. Demandez :
"Combien de fois la pensée obsédante arrive-t-elle ?"

Assurez-vous d'exclure les ruminations et les préoccupations qui, contrairement aux obsessions, sont egosyntoniques et rationnelles (mais exagérées).*

0 = Nulle

1 = Légère (moins d'1 heure par jour) ou survenue occasionnelle (pas plus de 8 fois par jour)

2 = Moyenne (1 à 3 heures par jour) ou survenue fréquente (plus de 8 fois par jour, mais la journée se passe la plus grande partie du temps sans obsession)

3 = Importante (plus de 3 heures par jour, jusqu'à 8 heures par jour) ou survenue très fréquente (plus de 8 fois par jour et occupant une très grande partie de la journée)

4 = Extrêmement importante (supérieure à 8 heures par jour, ou envahissement pratiquement constant) ; pensées tellement nombreuses que l'on ne peut les compter et il est très rare de passer 1 heure dans la journée sans que plusieurs pensées ne surviennent.

2 Gêne liée aux pensées obsédantes

"Dans quelle mesure vos pensées obsédantes vous gênent-elles dans votre vie sociale ou professionnelle ? Y a-t-il des choses qu'il vous est impossible de faire à cause de ces pensées obsédantes ?"

(Si actuellement le patient ne travaille pas, essayez d'évaluer de combien sa performance serait amoindrie s'il travaillait.)

0 = Nulle

1 = Légère, faible gêne dans les activités sociales ou professionnelles mais l'efficacité globale du patient n'est pas altérée.

2 = Moyenne, nette gêne dans les activités sociales et professionnelles mais le patient peut encore faire face.

3 = Importante, cause une altération réelle des activités sociales et professionnelles du patient. **4** = Extrêmement importante : gêne invalidante.

3 Angoisse associée aux pensées obsédantes

"Quel niveau d'angoisse ces pensées obsédantes créent-elles en vous ?"

(Dans la plupart des cas, l'angoisse est synonyme d'anxiété. Cependant, des patients peuvent trouver leurs obsessions "gênantes" mais dénier "l'anxiété". Ne cotez ici que l'anxiété qui semble déclenchée par les obsessions et non pas l'anxiété généralisée ou l'anxiété liée à d'autres symptômes.)

0 = Nulle

1 = Légère, rare et très peu gênante

2 = Moyenne, fréquente et gênante, mais que le patient gère encore assez bien.

3 = Importante, très fréquente et très gênante

4 = Extrêmement importante, pratiquement constante et d'une gêne invalidante.

4 Résistance aux pensées obsédantes

"Quel effort fournissez-vous pour résister aux pensées obsédantes ? Essayez-vous souvent de détourner votre attention de ces pensées quand elles vous viennent à l'esprit ?"

(N'évaluez ici que l'effort fourni par le patient pour résister, pas le succès ou l'échec, dans le contrôle effectif des obsessions.) L'effort fourni par un patient pour résister à ses pensées obsédantes peut ou non correspondre à sa capacité à les contrôler. Cet item n'est pas une mesure directe de la teneur des pensées qui surviennent, il mesure plutôt la manifestation de quelque chose de sain, à savoir l'effort fourni par le patient pour contrecarrer les obsessions. Ainsi, plus un patient essaie de résister, moins cet aspect de son fonctionnement paraîtra altéré.

0 = Fait l'effort de toujours résister, ou symptômes si minimes qu'ils ne nécessitent pas qu'on leur résiste.

1 = Essaie de résister la plupart du temps.

2 = Fait quelque effort pour résister.

3 = Cède à toutes les obsessions, sans essayer de les contrôler, mais est quelque peu contrarié de ne pouvoir mieux faire.

4 = Cède volontiers et totalement à toutes les obsessions.

5 Degré de contrôle sur les pensées obsédantes

"Quel contrôle exercez-vous sur vos pensées obsédantes ? Dans quelle mesure arrivez-vous à stopper ou à détourner vos pensées obsédantes ?"

(Contrairement à l'item précédent sur la résistance, la capacité du patient à contrôler ses obsessions est plus directement reliée à l'importance des pensées qui surviennent.)

0 = Contrôle total.

1 = Beaucoup de contrôle ; généralement capable de stopper ou de détourner les obsessions avec quelques efforts et de la concentration.

2 = Contrôle moyen, peut de temps en temps arriver à stopper ou à détourner ses obsessions.

3 = Peu de contrôle, arrive rarement à stopper ses obsessions, peut seulement détourner son attention avec difficulté.

4 = Pas de contrôle, semble totalement dépourvu de volonté, rarement capable de détourner son attention de ses obsessions, même momentanément.

"Les questions qui suivent concernent vos comportements compulsifs." (Veuillez faire référence aux compulsions-cibles du patient.)

6 Durée des rituels

"Combien de temps passez-vous à faire des rituels ?"

Lorsque ce sont des rituels incluant des activités concernant la vie de tous les jours qui sont principalement présents, demandez :

"Combien de temps vous faut-il de plus qu'à la majorité des gens pour accomplir les activités quotidiennes, du fait de vos rituels ?"

Lorsque les compulsions se présentent comme des comportements brefs, intermittents, il peut paraître impossible d'évaluer le temps passé à les émettre en termes d'heures. Dans ce cas, estimez la durée en déterminant la fréquence de leur émission. Considérer aussi bien le nombre de fois où les compulsions sont émises que le nombre d'heures par jour parasitées par ces compulsions. Notez le nombre de fois où le comportement compulsif apparaît, et non pas les répétitions ; par exemple, un patient qui va dans la salle de bains 20 fois par jour, à différents moments de la journée pour se laver les mains 5 fois de suite très rapidement, émet des rituels 20 fois par jour, pas 5 fois, ni 100 fois (20 x 5). Demandez :

"Quelle est la fréquence de vos rituels ?"

Dans la plupart des cas, les rituels sont des comportements observables (par exemple, lavage des mains), mais il y a des cas où les compulsions ne sont pas observables (par exemple, des vérifications mentales).

0 = Nulle

1 = Légère (passe moins d'1 heure à faire des rituels ou émission occasionnelle de conduites ritualisées pas plus de 8 fois par jour).

2 = Moyenne (passe de 1 heure à 3 heures par jour à faire des rituels), ou apparition fréquente des conduites ritualisées (plus de 8 fois par jour, mais le temps, en majorité, n'est pas envahi par les compulsions).

3 = Importante (passe plus de 3 heures et jusqu'à 8 heures par jour à faire des rituels) ou apparition très fréquente des conduites ritualisées (plus de 8 fois par jour, la plupart du temps est pris par les compulsions).

4 = Extrêmement importante (passe plus de 8 heures par jour à faire des rituels) ou présence pratiquement constante de conduites ritualisées (trop importantes pour être dénombrées ; une heure se passe rarement sans qu'apparaissent plusieurs compulsions).

7 Gêne liée aux rituels

"Dans quelle mesure les rituels vous gênent-ils dans votre vie sociale ou professionnelle ? Y a-t-il des choses qu'il vous est impossible de faire à cause de vos rituels ?"

(Si actuellement le patient ne travaille pas, essayer d'évaluer de combien sa performance serait amoindrie s'il tenait son emploi.)

0 = Nulle

1 = Légère, faible gêne dans les activités sociales ou professionnelles, mais l'efficacité globale du patient n'est pas altérée.

2 = Moyenne, nette gêne dans les activités sociales ou professionnelles, mais le patient peut faire face.

3 = Importante, cause une altération réelle des activités sociales ou professionnelles du patient.

4 = Extrêmement importante, gêne invalidante.

8 Angoisse associée aux rituels

"Comment vous sentiriez-vous si l'on vous empêchait de faire votre (vos) rituel(s) ?" (pause)

"Seriez-vous très anxieux ?"

Évaluez le degré d'angoisse du patient si l'exécution du rituel était soudainement interrompue, sans réassurance en contre-partie. Dans la plupart des cas, mais pas dans tous, le fait de ritualiser réduit l'anxiété. Si, d'après le jugement de l'évaluateur, l'anxiété est effectivement réduite quand on empêche le patient de faire ses rituels comme décrit ci-dessus, alors demandez :

"Donnez-vous un indice de votre anxiété, pendant que vous faites les rituels jusqu'au moment où, satisfait, vous cessez."

0 = Nulle

1 = Légère, seulement légèrement anxieux si on l'empêche de ritualiser ou seulement une légère anxiété pendant l'accomplissement des rituels.

2 = Moyenne, dit que l'angoisse monterait mais resterait contrôlable si on l'empêchait de ritualiser, ou que l'anxiété augmente mais reste contrôlée pendant qu'il accomplit ses rituels.

3 = Importante, augmentation très nette et très éprouvante de l'anxiété si les rituels sont interrompus ou augmentation très nette ou très éprouvante de l'anxiété pendant l'accomplissement des rituels.

4 = Extrêmement importante, anxiété invalidante dès qu'une intervention vise à modifier l'activité ritualisée ou anxiété invalidante pendant l'accomplissement des rituels.

9 Résistance aux compulsions

"Quel effort fournissez-vous pour résister aux compulsions ?"

N'évaluez ici que l'effort fourni pour résister, pas le succès ou l'échec dans le contrôle effectif des rituels. L'effort du patient pour résister à ses rituels peut ou non correspondre à sa capacité à les contrôler. Cet item n'est pas une mesure directe de gravité des rituels, il évalue plutôt la manifestation de quelque chose de sain, à savoir l'effort fourni par le patient pour contrecarrer les rituels. Ainsi, plus le patient essaie de résister, moins cet aspect de son fonctionnement paraîtra altéré. Si les rituels sont très réduits, le patient peut très bien ne pas éprouver le besoin de leur résister. Dans ces cas, on donnera la cote 0.

0 = Fait l'effort de toujours résister, ou symptômes si minimes qu'ils ne nécessitent pas qu'on leur résiste.

1 = Essaie de résister la plupart du temps.

2 = Fait quelque effort pour résister.

3 = Cède à tous les rituels, sans essayer de les contrôler, mais est quelque peu contrarié de ne pouvoir mieux faire.

4 = Cède volontiers et totalement à tous les rituels.

10 Degré de contrôle sur les rituels

"Quelle est l'intensité de la pulsion qui vous oblige à ritualiser ?" (Pause.) "Quel contrôle pouvez-vous exercer sur les rituels ?"

Contrairement à l'item précédent sur la résistance, la capacité du patient à contrôler ses compulsions est plus directement liée à l'importance des compulsions.)

0 = Contrôle total.

1 = Beaucoup de contrôle. Ressent une certaine obligation à accomplir les rituels, mais peut généralement exercer un contrôle volontaire sur cette pression.

2 = Contrôle moyen, forte obligation à accomplir les rituels, peut la contrôler, mais avec difficulté.

3 = Peu de contrôle. Très forte obligation à accomplir des rituels. Doit aller jusqu'au bout de l'activité ritualisée, ne peut différer qu'avec difficulté.

4 = Aucun contrôle, l'obligation à accomplir les rituels est vécue comme complètement involontaire et irrésistible, ne peut que rarement différer même momentanément l'activité.

- 3. légèrement amélioré
- 4. pas de changement
- 5. légèrement aggravé
- 6. fortement aggravé
- 7. très fortement aggravé

3. Index thérapeutique Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection. Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" entourez 06.

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	pas Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	01	02	03	04
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	05	06	07	08
Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	09	10	11	12
Nul ou aggravation	13	14	15	16
Non évalué = 00				

GAF
Global Assessment of Functioning Scale
(Échelle d'Évaluation Globale du Fonctionnement)


Évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

NB: Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié, p. ex. 45, 68, 72

- 100** Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités.
91 Absence de symptômes.
- 90** Symptômes absents ou minimes (p. ex. anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex. conflit occasionnel avec des membres de la famille).
81
- 80** Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex. des difficultés de concentration après une dispute familiale); pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. retard temporaire du travail scolaire).
71
- 70** Quelques symptômes légers (p. ex. humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.
61
- 60** Symptômes d'intensité moyenne (p. ex. émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).
51
- 50** Symptômes importants (p. ex. idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vol répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).
41
- 40** Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex. discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex. le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex. un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provoquant à la maison et échoue à l'école).
31
- 30** Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou du jugement (p. ex. parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex. reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).
21
- 20** Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex. tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex. se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p. ex. incohérence indiscutable ou mutisme).
11
- 10** Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave (p. ex. accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.
1
- 0** Information inadéquate.

Stimulation électrique par courant continu (tDCS) dans les Troubles Obsessionnels et
Compulsifs résistants : effets cliniques et électrophysiologiques

Résumé

Les Troubles Obsessionnels et Compulsifs (TOC) sont un trouble mental sévère et fréquemment résistant aux thérapeutiques actuellement disponibles. La physiopathologie du trouble se caractérise par des anomalies au sein des boucles cortico-striato-thalamo-corticales avec un hyper-fonctionnement de la voie directe et un déficit d'inhibition par la voie indirecte entraînant une hyper-activité du cortex orbito-frontal, du cortex cingulaire antérieur et du putamen. Au cours des dernières années, des anomalies structurales et fonctionnelles du cervelet ont de plus été mises en évidence dans les TOC venant compléter le modèle existant du dysfonctionnement cortico-striato-thalamo-cortical. Nous avons mis au point un protocole thérapeutique par tDCS ciblant le cortex orbito-frontal gauche et le cervelet droit pour les TOC résistants avec réalisation de 10 séances de 20 minutes à 2mA réalisées sur 5 jours.

Dans une première étude, nous avons étudié la faisabilité de ce protocole thérapeutique par tDCS dans une étude ouverte. Cette étude a mis en évidence une réduction significative des symptômes mesurés par l'échelle YBOCS dans une population de patients à haut niveau de résistance (échec d'au moins 2 traitements par inhibiteur de la recapture de la sérotonine et une thérapie cognitive et comportementale). Dans une deuxième étude, nous avons évalué l'efficacité de ce traitement par un protocole randomisé et contrôlé contre placebo. Cette étude n'a pas montré de différence significative sur l'évolution du score YBOCS entre les deux groupes. Dans cette même population, nous avons au cours du protocole mesuré les paramètres d'excitabilité corticale au niveau du cortex moteur par stimulation magnétique transcrânienne. Nous avons ainsi mis en évidence que la tDCS provoquait une augmentation significative des processus d'inhibition (Short Interval Cortical Inhibition : SICI) et une diminution non significative des processus de facilitation (Intra Cortical Facilitation : ICF).

L'étude des effets cliniques et électro-physiologiques de cette approche thérapeutique novatrice dans les TOC résistants n'a pas permis de confirmer son efficacité clinique malgré un impact de ce protocole sur les modifications de l'excitabilité corticale inhérentes aux troubles. Ces données ont été mises en relation avec la littérature afin de proposer des perspectives d'évolution dans l'utilisation de la tDCS dans les TOC résistants.

Mots-clés : troubles obsessionnels et compulsifs, TOC, stimulation électrique par courant continu, cortex orbito-frontal, COF, cervelet, excitabilité corticale, SICI

Équipe de recherche PsyR² : psychiatric disorders : from resistance to response
Centre de recherche en neuroscience de Lyon,
INSERM U1028 – CNRS UMR5292
Université Claude Bernard Lyon 1

Centre Hospitalier le vinatier
Pôle Est – Bâtiment 416 – 1^{er} étage
95 boulevard Pinel
BP30039
69678 BRON CEDEX