



HAL
open science

Apport d'une approche translationnelle dans l'étude du lien entre flexibilité cognitive et compulsion : une étude comportementale trans-espèces

Nabil Benzina

► **To cite this version:**

Nabil Benzina. Apport d'une approche translationnelle dans l'étude du lien entre flexibilité cognitive et compulsion : une étude comportementale trans-espèces. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS183 . tel-02932149

HAL Id: tel-02932149

<https://theses.hal.science/tel-02932149>

Submitted on 7 Sep 2020

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

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

Sorbonne Université

Ecole doctorale Cerveau – Cognition – Comportement

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière / Equipe Neurophysiology of Repetitive Behaviors

Apport d'une approche translationnelle dans l'étude du lien entre flexibilité cognitive et compulsion

Une étude comportementale trans-espèces

Par Nabil BENZINA

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par P^r Luc MALLET et D^r Éric BURGUIERE

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2019

Devant un jury composé de :

MALLET Luc, Professeur des universités – Praticien hospitalier

BURGUIERE Éric, Chargé de recherche

AOUIZERATE Bruno, Professeur des universités – Praticien hospitalier

GRANON Sylvie, Professeur des universités

PERON Julie, Chargée de recherche

FAURE Philippe, Directeur de recherche

Directeur

co-Directeur

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Président

A Sofia

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier les membres du jury : Le P^r Bruno AOUIZERATE et le P^r Sylvie GRANON pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ma thèse ; ainsi que le D^r Philippe FAURE et le D^r Julie PERON pour avoir accepté d'évaluer mon travail. Je remercie de même l'ensemble du jury pour la compréhension dont il a su faire preuve face à certains aléas.

Je tiens ensuite à montrer mon infinie gratitude à mes directeurs de thèse Luc MALLET et Eric BURGUIERE avec qui j'ai beaucoup appris tout au long de ces cinq années et sans qui ce travail n'aurait pas été ce qu'il est. Luc, tu m'as fait confiance dès le début en m'accueillant dans ton équipe et je te dois d'en être arrivé là aujourd'hui. Merci pour tout. Eric, tu m'as donné l'opportunité de découvrir plus avant le monde de l'expérimentation animale et je t'en suis reconnaissant. Je tiens aussi à te remercier pour tes conseils, ta disponibilité et ta patience.

Je tiens tout particulièrement à remercier Karim N'DIAYE pour l'éclairage toujours pertinent qu'il apportait au travers de nos discussions. Toute ma gratitude pour tes conseils, ta pédagogie et ta patience. De par ta science et ta culture qui force le respect, tu as contribué à élargir mon horizon.

A Lizbeth et Pauline, j'ai été heureux de vous connaître et d'avoir arpenté ce chemin à vos côtés. Merci pour toutes ces conversations animées et vos encouragements. Merci Marine pour ton aide et ton soutien sans faille. Merci Lindsay pour ta joie de vivre et ta constante bonne humeur.

Je tiens à remercier les membres de la première heure, Margot, Jérôme, Phillipe, Christian et João. Margot merci pour ta bonne humeur et d'avoir contribué à donner vie à certaines de mes idées. Jérôme, merci pour ta sympathie et tes bons conseils. Philippe, merci de m'avoir permis d'apprendre à tes côtés et pour ton aide dans le recrutement des patients. Remerciement spécial à Christian pour son humour et sa bonne humeur constante qui a égayé mes journées, même les plus moroses. Merci à João pour la qualité de son expertise clinique et ses conseils toujours pertinents.

Remerciements

Je remercie chaudement Maud et Caroline, et plus généralement l'unité Start pour leur soutien et leurs encouragements lors de ces dernières semaines éprouvantes. C'est un réel plaisir de venir travailler chaque matin avec vous.

Toute ma gratitude aux patients et plus généralement aux personnes qui se sont portées volontaires et sans qui je n'aurais pu effectuer ce travail.

Je remercie de même les souris d'avoir significativement contribué à l'émergence de ce travail.

Et enfin je remercie ma famille, la source de ma réussite. Merci à mes parents pour leur soutien inconditionnel. Merci à mes frères et sœur sur qui je peux toujours compter. Merci enfin à ma nièce qui a su me rendre le sourire même dans les moments difficiles. Et je n'oublie pas bien sûr mon beau-frère pour ses toujours bons conseils et ses encouragements.

Sommaire

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION.....	9
PARTIE THEORIQUE	13
A. Le Trouble Obsessionnel Compulsif	15
I. Description sémiologique	15
1. Un tableau clinique caractéristique	15
2. Mais une forte hétérogénéité clinique	16
3. Intérêt d'une approche dimensionnelle	20
a. Du DSM au RDoC.....	20
b. La notion de phénotype intermédiaire	22
II. Abord psychologique du TOC.....	24
1. Premier modèle étiologique	24
2. Modèle comportemental.....	25
3. Modèle cognitif	26
4. Modèle cybernétique	28
III. TOC et fonctions cognitives	29
1. Des dysfonctions cognitives communes aux différents sous-types cliniques	29
a. Mémoire.....	29
b. Attention	33
c. Inhibition	35
d. Fluence verbale.....	37
e. Planification.....	38
f. Prise de décision	39
2. Le déficit de flexibilité cognitive : un phénotype intermédiaire d'intérêt	42
a. Une propriété émergente des fonctions exécutives	43
b. Evaluation de la flexibilité cognitive.....	43
c. TOC et flexibilité cognitive.....	47
d. Flexibilité cognitive et routine.....	49
3. Limites des études actuelles	51

a.	Des études non dénuées de biais.....	51
b.	L'importance de prendre en compte les sous-types cliniques.....	54
B.	Le TOC du point de vue de la neurobiologie.....	57
I.	Bases génétiques du TOC.....	57
1.	Etudes familiales et études de jumeaux.....	57
2.	Etudes de liaison génétique.....	58
3.	Etudes de gènes candidats.....	59
4.	Les études d'association pangénomique.....	61
5.	Synthèse.....	63
II.	Systèmes de neurotransmission et TOC.....	64
1.	L'hypothèse sérotoninergique.....	64
2.	Au-delà de la sérotonine.....	67
a.	Implication du système dopaminergique.....	67
b.	Importance du système glutamatergique.....	70
III.	TOC et réseaux neuronaux.....	73
1.	Une atteinte commune : la boucle cortico-striato-thalamo-corticale.....	73
a.	Altérations fonctionnelles.....	75
b.	Altérations structurelles.....	76
c.	Synthèse.....	78
2.	Des spécificités en fonction du sous-type clinique.....	80
3.	Le noyau subthalamique : une structure clé ?.....	82
a.	Considérations anatomiques.....	82
b.	Considérations fonctionnelles.....	84
c.	Le NST dans le TOC.....	85
IV.	Quid du déficit de flexibilité cognitive ?.....	89
1.	Support cérébral de la flexibilité cognitive.....	89
2.	Des bases cérébrales communes au TOC.....	91
C.	Approche translationnelle de la compulsion.....	93
I.	Comment l'animal peut-il nous éclairer sur la physiopathologie du TOC ?.....	93
1.	L'approche translationnelle trans-espèces.....	93
2.	Critères de validité d'un modèle animal.....	95
II.	Une multiplicité de modèles à la validité inconstante.....	96
1.	Les modèles éthologiques : une validité incertaine.....	98
2.	Les modèles pharmacologiques.....	101

3.	Les modèles génétiques.....	103
a.	Les souris Sapap3 KO	103
b.	Les souris HoxB8 et Slitrk5 KO : des similarités avec les Sapap3 KO	106
c.	Autres modèles	108
III.	Quid de la flexibilité cognitive ?	109
1.	Une dimension peu étudiée dans les modèles de compulsion.....	109
2.	Des méthodes d'évaluation critiquables.....	112
a.	Un manque de validité trans-espèces.....	112
b.	Un manque de validité écologique	114
D.	Synthèse et objectifs	115
PARTIE EXPERIMENTALE.....		119
A.	Développement d'un système automatisé d'évaluation comportementale écologique du rongeur	121
I.	Introduction.....	121
II.	Développements matériels et logiciels	122
III.	Validation	124
1.	La tâche de <i>reversal learning</i>	124
2.	Résultats	127
IV.	Perspectives	129
B.	Evaluation comportementale trans-espèces de la flexibilité cognitive chez des sujets compulsifs.....	131
I.	Résumé	131
II.	Article	132
C.	Influence d'un ISRS sur la flexibilité cognitive chez les souris Sapap3 KO.....	171
I.	Introduction.....	171
II.	Méthodes.....	173
III.	Résultats.....	174
IV.	Discussion.....	176
D.	Influence de la modulation du NST sur la flexibilité cognitive chez des sujets compulsifs : une étude en cours	179
I.	Introduction.....	179
II.	Effet de la stimulation cérébrale profonde du NST sur la flexibilité cognitive chez des patients souffrant de TOC.....	180

1. Méthodes	180
2. Résultats préliminaires	182
III. Effet de la modulation optogénétique du NST sur la flexibilité cognitive et la compulsion chez des souris Sapap3 KO	184
1. Objectif initial	184
2. Obstacles méthodologiques.....	185
3. Tentative de développement d'une stratégie virale innovante	187
a. Méthodologie.....	187
b. Résultat	189
4. Perspectives	191
DISCUSSION GENERALE	193
A. Synthèse des résultats expérimentaux.....	195
B. Remise en cause du lien entre compulsion et flexibilité cognitive.....	199
I. Un déficit de flexibilité cognitive indépendant de la clinique.....	199
1. Hétérogénéité dans l'expression du déficit.....	199
2. Un déficit de flexibilité cognitif comme trait.....	200
II. Peut-on vraiment parler de déficit de flexibilité cognitive ?	201
1. Prise de décision et incertitude.....	201
2. Implication du traitement de l'information visuelle	202
III. Au-delà de la flexibilité : nature et spécificité des déficits cognitifs dans le TOC	203
1. Nature des déficits	203
2. Des déficits non spécifiques	206
C. L'approche translationnelle et ses limites	209
I. Limites sur le plan comportemental	209
II. Limites sur le plan neurobiologique	211
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	215
BIBLIOGRAPHIE	219
LISTE DES ABREVIATIONS	249
TABLE DES ILLUSTRATIONS	251
TABLE DES TABLEAUX.....	253
RESUME.....	256

Introduction

Les troubles psychiatriques affectent au moins une personne sur quatre dans le monde et sont en passe de devenir une source majeure de morbi-mortalité à l'horizon 2020 (OMS, 2001). Cet état de fait mobilise la communauté médicale pour améliorer le dépistage et la prise en charge de ces troubles. Cet objectif ne peut être atteint que par la bonne compréhension des bases neurocognitives et neurophysiopathologiques de ceux-ci, à même d'orienter vers leur prise en charge efficiente. Cependant, il est une réalité édifiante : en trente ans de recherche sur les bases génétiques et neurobiologiques de ces troubles, nous en savons toujours aussi peu sur leurs origines ; tout juste avons-nous des pistes à explorer (Hyman, 2010). Cette incompréhension, ou tout du moins compréhension parcellaire, de la pathogénèse des troubles psychiatriques a un impact direct sur leur prise en charge médicale. En effet, si on prend l'exemple du Trouble Obsessionnel-Compulsif (TOC), son traitement repose sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine en association avec les thérapies cognitivo-comportementales. Or 20 à 40 % des patients présentent une symptomatologie résiduelle voire une absence totale d'amélioration après traitement, entraînant ainsi des troubles fonctionnels chroniques invalidants (Mian *et al.*, 2010). Ceci est indicatif de traitements non adaptés à la physiopathologie du trouble qui reste partiellement incomprise.

Cet état de fait peut trouver sa source dans le système de classification mis en place pour diagnostiquer ces troubles. Ce système repose sur une approche catégorielle illustrée par le *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*. Ainsi, un trouble psychiatrique se conçoit comme une entité clinique homogène distincte des autres catégories cliniques. Comme nous le verrons dans la partie théorique, cette approche est de plus en plus remise en question de par son incompatibilité avec les données issues de la recherche fondamentale démontrant des bases neurobiologiques et génétiques partagées entre ces troubles catégoriels. Ce fait explique l'incapacité de la recherche à révéler le substrat biologique de ces derniers et pousse ainsi au développement d'approches plus dimensionnelles s'affranchissant des barrières nosographiques.

Ces approches dimensionnelles se basent sur l'identification, entre autres, de fonctions cognitives ou de symptômes cliniques non spécifiques à un trouble en particulier, et censés être plus proche du substrat biologique de ce dernier : autrement dit des phénotypes intermédiaires. Ainsi, concernant le TOC, il peut s'agir de la compulsion ou d'une fonction cognitive qui lui est hypothétiquement associée, comme la flexibilité cognitive. L'étude de ces phénotypes intermédiaires serait donc à même de révéler des processus physiopathologiques insoupçonnés

jusqu'alors ; ce d'autant plus qu'ils sont plus facilement modélisables chez l'animal que les syndromes cliniques. Leur étude permet ainsi d'interroger avec une plus grande flexibilité que chez l'humain, leurs bases neurobiologiques. Cette recherche qualifiée de translationnelle est ainsi à même de potentiellement mener à la découverte de nouvelles pistes thérapeutiques salutaires pour les patients.

Mon travail de thèse a ainsi consisté à mettre en place une telle approche translationnelle pour tenter d'élucider les bases neurocognitives de la compulsion au travers d'une étude trans-espèces réunissant patients souffrant de TOC et modèle murin de compulsion, les souris Sapap3 KO. Tout au long de la première partie théorique, nous nous attacherons à décrire ce trouble sur les plans clinique, neuropsychologique et neurobiologique. Nous nous intéresserons de même aux différents modèles animaux de la compulsion, après avoir souligné les atouts de l'approche translationnelle dans la recherche des bases neurobiologiques de la compulsion. Nous expliciterons les raisons de l'intérêt porté à la flexibilité cognitive et ferons état des connaissances actuelles quant à son lien avec la compulsion. S'en suivra la deuxième partie expérimentale détaillant la mise en œuvre des différents travaux menés et leurs résultats. Ces derniers seront finalement mis en perspective avec la littérature existante et discutés quant à ce qu'ils apportent dans la compréhension du TOC.

Partie théorique

A. Le Trouble Obsessionnel Compulsif

I. Description sémiologique

Considéré depuis longtemps comme une maladie mentale rare, les études épidémiologiques réalisées en population générale retrouvent une fréquence du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) variant entre 2 et 3 % sur la vie entière avec une distribution égale entre les femmes et les hommes (Abramowitz *et al.*, 2009). Le TOC peut se déclarer durant l'enfance ou l'adolescence, aussi bien qu'à l'âge adulte (Stewart, 2016) et se retrouve dans les différentes populations étudiées à travers le monde (Weissman, 1998), ce indépendamment donc du milieu culturel du patient (Fontenelle *et al.*, 2004). Ceci suggère ainsi une implication de mécanismes universels dans la pathogénèse du TOC.

1. Un tableau clinique caractéristique

Ce trouble, dont la première description remonte à 1838 sous l'appellation "monomanie raisonnée" (Esquirol, 1838), est caractérisé par la présence d'obsessions et de compulsions pouvant, ou non, être associées. Les obsessions sont des pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes. Elles sont le plus souvent égodystoniques, c'est-à-dire reconnues comme absurdes et pathologiques par le sujet ; ce dernier faisant donc des efforts pour les ignorer, les réprimer ou les neutraliser car elles sont une source d'anxiété majeure. Les compulsions sont des comportements répétitifs (se laver les mains, ordonner, vérifier, etc...) ou des actes mentaux (compter, prier, répéter des mots en silence, etc...) en réponse ou non à une obsession, et qui doivent être appliqués selon certaines règles et de manière inflexible. Ces compulsions sont destinées à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse, l'anxiété secondaire à l'obsession ou à empêcher un événement ou une situation anxiogène redoutée, sans qu'il y ait une quelconque relation réaliste entre la compulsion et son objectif ou si c'est le cas, la compulsion aura systématiquement un caractère excessif par rapport à son objet.

Pour rentrer dans le cadre d'un TOC, selon le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5^e édition, American Psychiatric Association, 2013), la symptomatologie doit être présente pendant plus d'une heure par jour, et doit engendrer une souffrance marquée dans la vie de l'individu en altérant sa qualité de vie, ses relations familiales, ou son aptitude au travail par exemple. Ils doivent également ne pas être induits par un abus de substance ou s'intégrer dans un autre syndrome psychiatrique. Ces critères sont d'autant plus nécessaires

quand on sait que ces symptômes sont très communs avec près de 50 % de la population non clinique s'engageant dans des comportements ritualisés (Muris *et al.*, 1997), et jusqu'à 80 % expérimentant des pensées intrusives, désagréables ou non désirées (Salkovskis & Harrison, 1984) ; ce sans entraîner de détresse ou d'impact fonctionnel. La Figure 1 résume les critères diagnostiques du TOC selon le DSM-5.

A. Présence d'obsessions et/ou de compulsions :

Obsessions

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

Compulsions

1. Comportements répétitifs ou actes mentaux que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.
2. Les comportements ou actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer l'anxiété ou le sentiment de détresse, ou à empêcher un événement ou une situation redoutée ; cependant, ils sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

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

C. Les symptômes obsessionnels-compulsifs ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ni à une autre affection médicale.

D. La perturbation n'est pas mieux expliquée par les symptômes d'un autre trouble mental.

Spécifier si :

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

Spécifier si :

- *En relation avec des tics*
Présence de tics actuellement ou dans les antécédents du sujet.

Figure 1 : Critères diagnostiques du TOC selon le DSM-5

2. Mais une forte hétérogénéité clinique

En raison de la multiplicité des caractéristiques cliniques du TOC, plusieurs classifications ont été proposées pour tenter d'isoler des sous-types cliniques pertinents en se basant principalement sur le thème des obsessions/compulsions ou l'âge d'apparition du trouble.

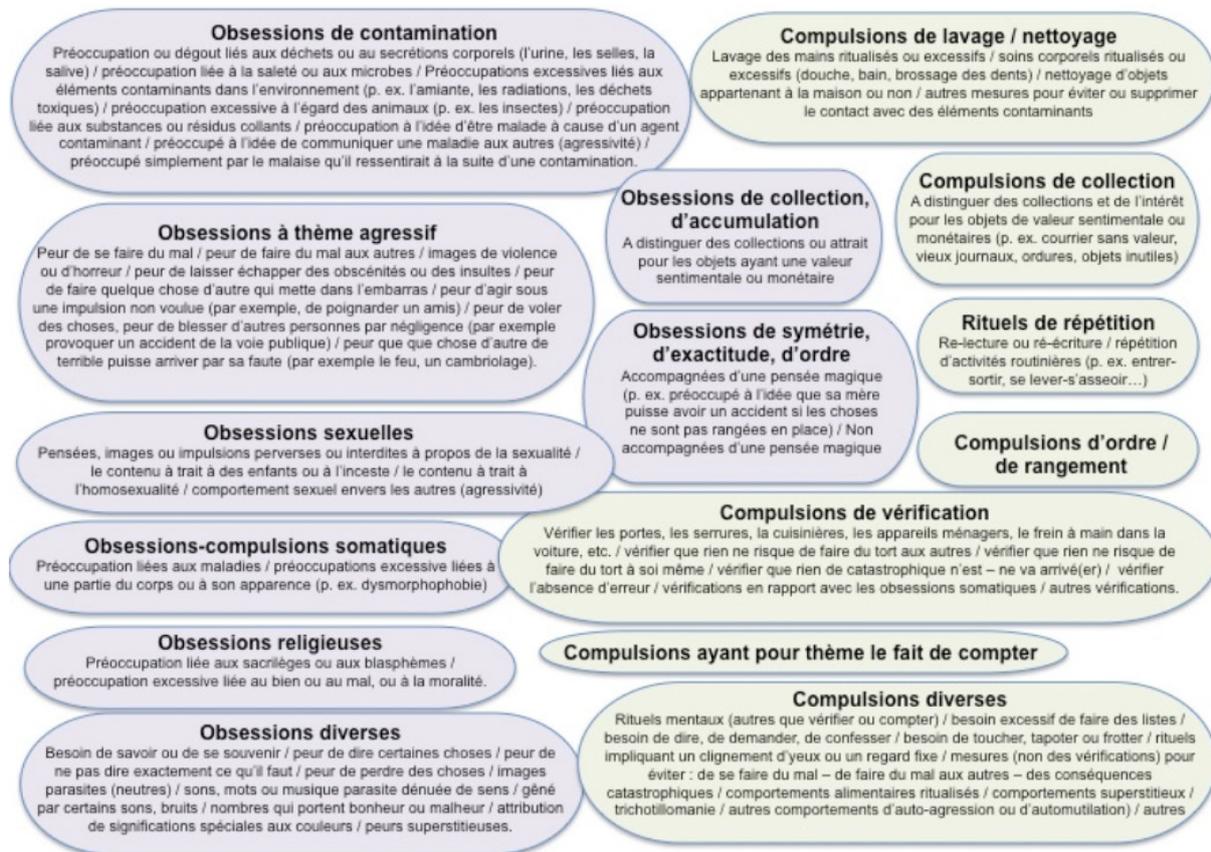


Figure 2 : Les différents types de symptômes de la check-list de la Y-BOCS (Clair, 2009)

Le TOC se définit par une grande hétérogénéité dans sa symptomatologie, plusieurs thématiques obsessionnelles/compulsives se dégagent des observations cliniques. Ainsi, les cliniciens ont très vite cherché à distinguer des sous-types cliniques afin de progresser dans la compréhension du trouble. Des auto-questionnaires ou des entretiens semi-structurés ont été validés afin de quantifier ou de lister l'ensemble des thématiques des symptômes. L'entretien le plus utilisé aujourd'hui pour identifier les différents types d'obsessions et compulsions est la check-list de la Y-BOCS (Goodman *et al.*, 1989) qui distingue différentes thématiques obsessionnelles (contamination, agression, sexe, maladie/corps, religion, accumulation, symétrie/ordre, etc...) et leur corolaire sur le versant compulsif (Figure 2). A partir de cet "inventaire", des tentatives de regroupement en sous-type clinique se basant sur des analyses factorielles ont abouti à la distinction de plusieurs dimensions cliniques. Ces dimensions se retrouvent dans la classification de Leckman qui est la plus utilisée aujourd'hui avec la reconnaissance de quatre facteurs : lavage/contamination ; obsessions agressives/vérifications ; accumulation ; symétrie/rangement (Leckman *et al.*, 1997). Celle-ci s'est vue complétée plus tard par Mataix-Cols qui y ajouta la dimension sexuelle/religieuse/rituels mentaux (Mataix-Cols, 2006) (Figure 3). Ces dimensions ont vite démontré leur pertinence clinique, des études ayant révélé

qu'elles peuvent être prédictives de la réponse au traitement tant psychothérapeutique¹ (Abramowitz *et al.*, 2003) que pharmacologique² (Starcevic & Brakoulias, 2008). De plus, il a été montré que les patients souffrant de TOC se différencient les uns des autres tant sur le plan neuropsychologique³ (Benzina *et al.*, 2016) qu'au niveau des corrélats neuronaux de leurs symptômes⁴ (Mataix-Cols *et al.*, 2004 ; Heuvel *et al.*, 2009) selon la nature de leurs obsessions/compulsions. Ceci met donc l'accent sur la nécessité de prendre en compte ces dimensions cliniques dans les recherches menées sur le TOC tant en neuropsychologie qu'en neurobiologie.

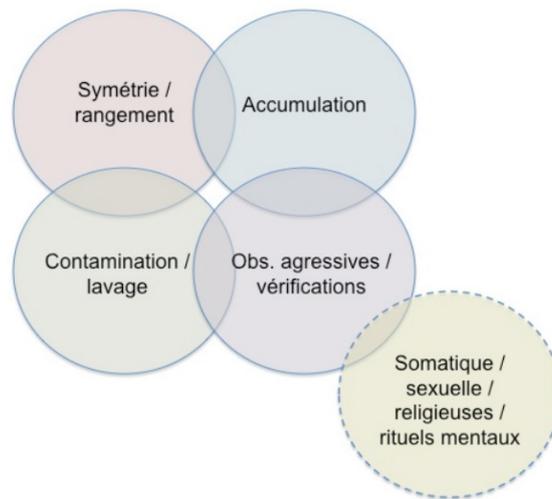


Figure 3 : Représentation schématisée des 4 dimensions de Leckman (1997) et de la 5^e isolée par Mataix-Cols (2006) d'après les principaux symptômes de la Y-BOCS

Un autre facteur d'intérêt dans l'identification de sous-types cliniques pertinents réside dans l'âge de début des troubles. En effet, l'âge d'apparition du TOC est très variable d'un patient à l'autre. Une étude prospective menée sur 40 ans (Skoog & Skoog, 1999) tend à montrer que le TOC apparaît le plus souvent au début de l'âge adulte (40 %), avec néanmoins une proportion significative (29 %) d'individus ayant débuté la maladie avant l'âge de 20 ans. Ceci a conduit à distinguer le TOC d'apparition "précoce" du TOC d'apparition "tardive". La frontière entre TOC précoce ou tardif n'est cependant pas très précise aujourd'hui de par le caractère arbitraire des critères utilisés pour différencier ces deux sous-types donnant des résultats inconsistants à l'interprétation difficile (Anholt *et al.*, 2014). En effet, certaines études

¹ Les patients présentant des symptômes d'accumulation répondaient moins bien que les autres.

² Les patients présentant des symptômes de lavage/contamination répondaient moins bien que les autres.

³ Cf. le chapitre A.III.3.b., page 54.

⁴ Cf. le chapitre B.III.2., page 80.

considèrent comme précoce un TOC apparu avant l'âge de 10 ans (do Rosario-Campos *et al.*, 2001), d'autres 15 (Millet *et al.*, 2004) ou 18 ans (Sobin *et al.*, 2000). Ainsi, plutôt que de se baser sur un seuil arbitraire, Anholt et son équipe (Anholt *et al.*, 2014) ont voulu déterminer cet âge en utilisant une méthode de classification objective (*admixture analysis*). C'est ainsi qu'ils établirent l'âge seuil de 20 ans confirmant bien la répartition bimodale de l'âge de début des troubles (Figure 4). A partir de ce seuil, ils purent mettre en évidence que les TOC précoces présentent une symptomatologie plus sévère que les TOC tardifs, rejoignant les observations d'une série de méta-analyses sur le sujet (Taylor, 2011a). Cette dernière, en plus de cette différence dans la sévérité du trouble, a montré que le TOC à début précoce est plus susceptible de se rencontrer chez les hommes, avec une plus grande fréquence de tics comorbides et un profil neuropsychologique moins altéré que dans la forme à début tardif. Il semblerait aussi que les formes à début précoce répondent moins bien aux traitements que les formes tardives, bien que l'amplitude de cette différence ne soit pas forcément cliniquement significative (Taylor, 2011a).

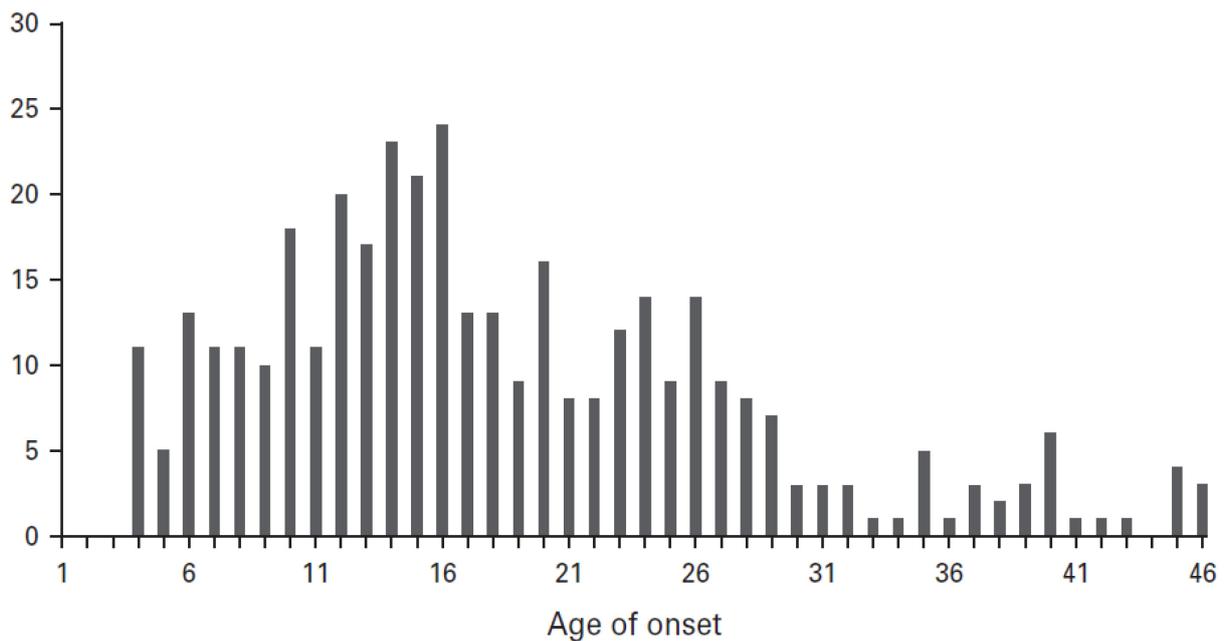


Figure 4 : Distribution de l'âge de début du TOC chez 377 patients (Anholt *et al.*, 2014)

Ainsi, cette hétérogénéité clinique, supportée par différentes études tant sur le plan génétique que neurocognitif et épidémiologique, argue en faveur d'une approche dimensionnelle de ce trouble (Mataix-Cols *et al.*, 2005).

3. Intérêt d'une approche dimensionnelle

a. Du DSM au RDoC

Nous avons vu que le TOC est loin d'être un trouble homogène, suggérant ainsi l'inadaptation de la nosographie psychiatrique actuelle, reposant sur des catégories cliniques mutuellement exclusives. En effet, depuis les travaux d'Emil Kraepelin (Kraepelin, 1899) qui ont posé les bases il y a de cela plus d'un siècle de la nosographie moderne, la psychiatrie s'est fondée sur une approche catégorielle des troubles mentaux. Ce faisant, elle les considère comme des entités uniques et distinctes les unes des autres. Cependant, cette approche a finalement montré ses limites lorsqu'il s'est agi d'explorer l'étiologie de ces troubles (Hyman, 2010). En effet, les catégories diagnostiques référencées dans le DSM, ouvrage de référence dans la classification des troubles mentaux, sont loin de former des entités homogènes et les recherches menées au cours des trente dernières années sur les bases génétiques et neurobiologiques de ces entités cliniques ont en effet la plus grande difficulté à identifier des altérations qui leur sont spécifiques (Anderzhanova *et al.*, 2017). Au contraire, ils tendent à montrer que si des altérations sont retrouvées, elles transcendent les barrières nosographiques inhérentes à l'approche catégorielle des troubles, comme c'est le cas pour la schizophrénie et le trouble bipolaire par exemple, qui ont des bases génétiques communes (Le-Niculescu *et al.*, 2007). Ainsi, cette approche catégorielle des troubles mentaux entrave la recherche sur la physiopathologie mais aussi, par conséquent, le développement de nouveaux traitements (Cuthbert & Insel, 2013).

C'est dans ce contexte qu'une nouvelle approche des troubles mentaux est apparue : l'approche dimensionnelle. Cette dernière reconnaît le chevauchement des symptômes de nombreux troubles mentaux et suggère qu'ils sont le produit de mécanismes communs. Ce concept de dimensions est appuyé par le programme *Research Domain Criteria* (RDoC) du *National Institute of Mental Health*⁵, selon laquelle la maladie mentale sera mieux comprise comme le résultat d'altérations de la structure et des fonctions cérébrales normales impliquant des domaines spécifiques de la cognition, des émotions et du comportement (Cuthbert, 2014). Plus concrètement, l'architecture conceptuelle du programme RDoC repose sur une matrice

⁵ Il s'agit de l'institut de santé mentale américain.

(Sanislow *et al.*, 2019) qui croise 7 niveaux d'analyse⁶ avec 6 domaines fonctionnels⁷, eux-mêmes décomposés en un petit nombre de construits théoriques non directement observables à un instant donné mais dont on suppose une validité expérimentalement testable (MacCorquodale & Meehl, 1948). Chaque case de la matrice (croisement construit/niveau d'analyse) fait ensuite l'objet d'études documentant les systèmes biologiques impliqués et leur spectre de fonctionnement (Figure 5). De fait, on ne part plus de troubles fondés sur des symptômes pour en chercher la physiopathologie, comme avec le DSM, mais on considère les symptômes comme secondaires à des dysfonctionnements de mécanismes sous-tendant différentes fonctions ; permettant ainsi l'identification de biomarqueurs à même d'améliorer la compréhension des troubles psychiatriques et d'orienter vers de nouvelles voies thérapeutiques.

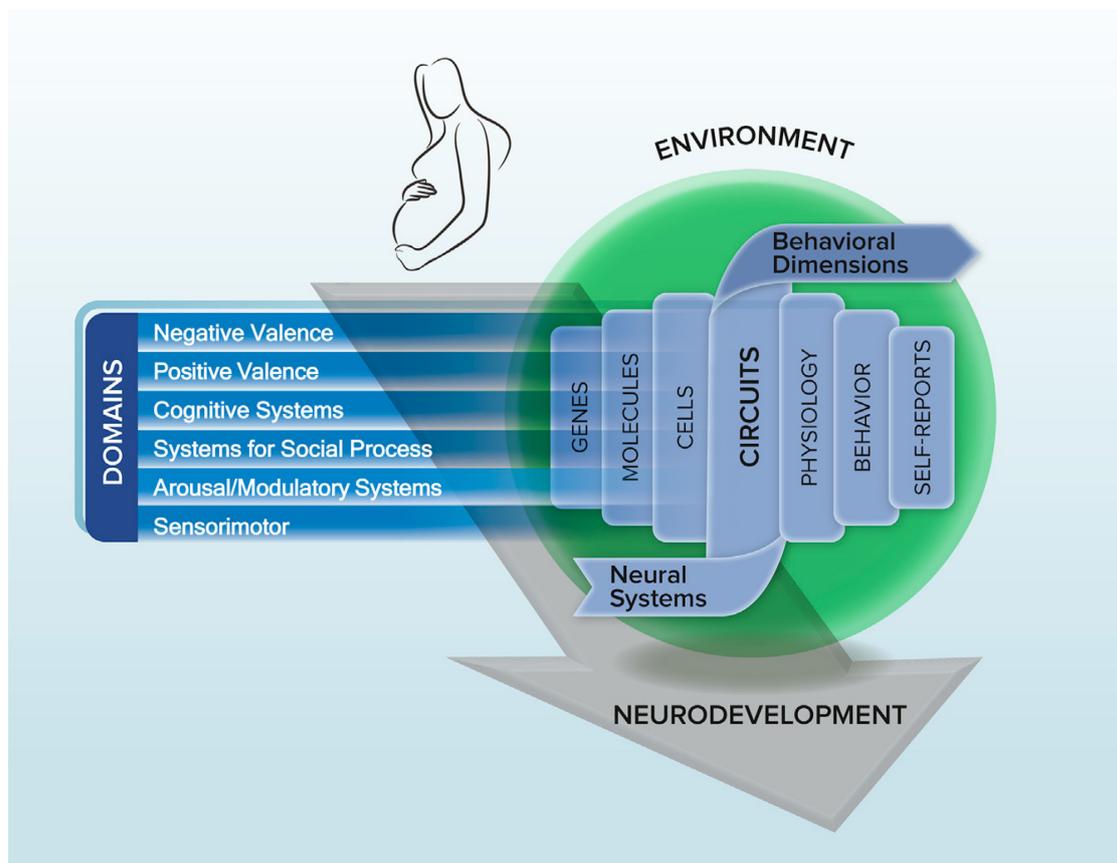


Figure 5 : La matrice RDoC (Sanislow *et al.*, 2019)

Le projet *Bipolar Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes* (Clementz *et al.*, 2016) est un parfait exemple de cette démarche (Figure 6). Dans le cadre de ce projet, des

⁶ Gènes, molécules, cellules, circuits, physiologie, comportements, descriptions subjectives.

⁷ Systèmes des valences négatives, systèmes des valences positives, systèmes cognitifs, systèmes des processus sociaux, systèmes d'éveil et de modulation, systèmes sensorimoteurs.

patients de plusieurs catégories diagnostiques ont été regroupés au sein d'un unique groupe représentant le spectre de la psychose, sans référence aux diagnostics traditionnels tels la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Les chercheurs ont ensuite étudié un éventail de variables à différents niveaux d'analyse et ont utilisé des analyses en composantes principales pour identifier des ensembles d'individus indépendants des catégories diagnostiques. Ces phénotypes intermédiaires, qu'ils nomment "biotypes", peuvent ainsi avoir une plus grande validité biologique et une meilleure prévisibilité clinique que les catégories diagnostiques limitées aux symptômes observables.

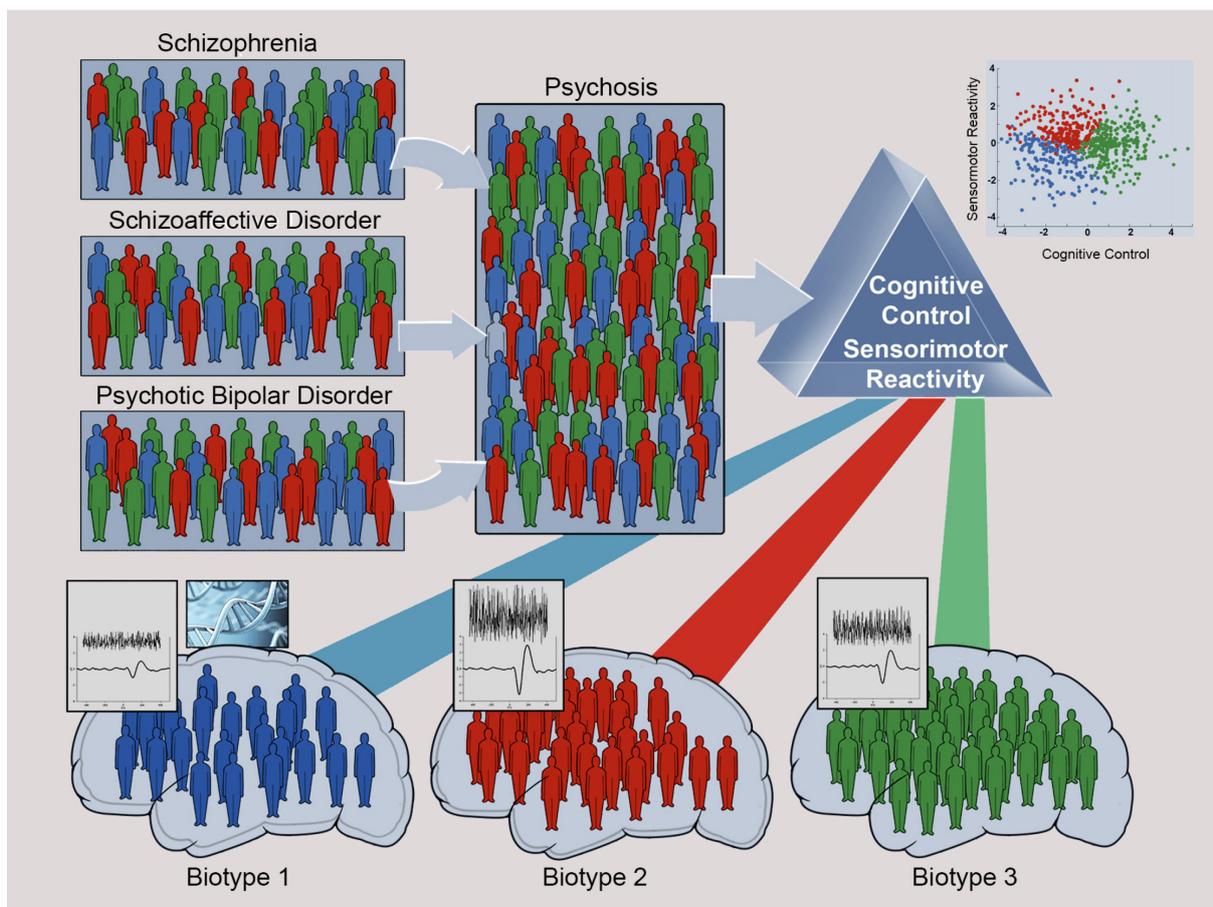


Figure 6 : "Biotypes" identifiés indépendants des catégories cliniques (Clementz *et al.*, 2016)

b. La notion de phénotype intermédiaire

En 1967, dans le but d'étudier le substrat biologique des troubles psychiatriques, Gottesman et Shield ont introduit en psychiatrie le terme "endophénotype", du grec "endos", signifiant "intérieur" (Gottesman & Shields, 1967). La définition originale d'un endophénotype exigeait de répondre à plusieurs critères, notamment avoir une héritabilité suffisante, montrer une expression accrue chez les apparentés non affectés par le trouble d'intérêt, s'agréger avec

un trouble au sein d'une même famille, être stable dans le temps⁸ et avoir de bonnes propriétés psychométriques (Gottesman & Gould, 2003).

Cependant, le caractère strict de la définition d'un endophénotype est un frein à son application concrète dans la recherche sur la physiopathologie des troubles psychiatriques (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). C'est ainsi que des débats plus récents ont suggéré l'utilisation du terme alternatif de "phénotype intermédiaire" (Donaldson & Hen, 2015). Un phénotype intermédiaire lié à un trouble mental se situe sur un chemin allant de la prédisposition génétique à la psychopathologie. Ce chemin va de phénomènes relativement simples au niveau cellulaire, à la complexité des comportements et syndromes psychiatriques, en passant par la complexité intermédiaire des circuits cérébraux (Rasetti & Weinberger, 2011). Les phénotypes intermédiaires ne sont pas limités par les critères stricts utilisés pour définir les endophénotypes (Figure 7) et n'ont donc pas besoin, par exemple, d'être indépendants de l'état clinique ou de démontrer une association plus forte avec le trouble en question qu'avec d'autres affections psychiatriques (Leuchter *et al.*, 2014). Ils existent à la fois chez l'humain et chez les modèles animaux, multipliant ainsi les perspectives d'avancées majeures dans la compréhension des troubles psychiatriques et leur traitement.

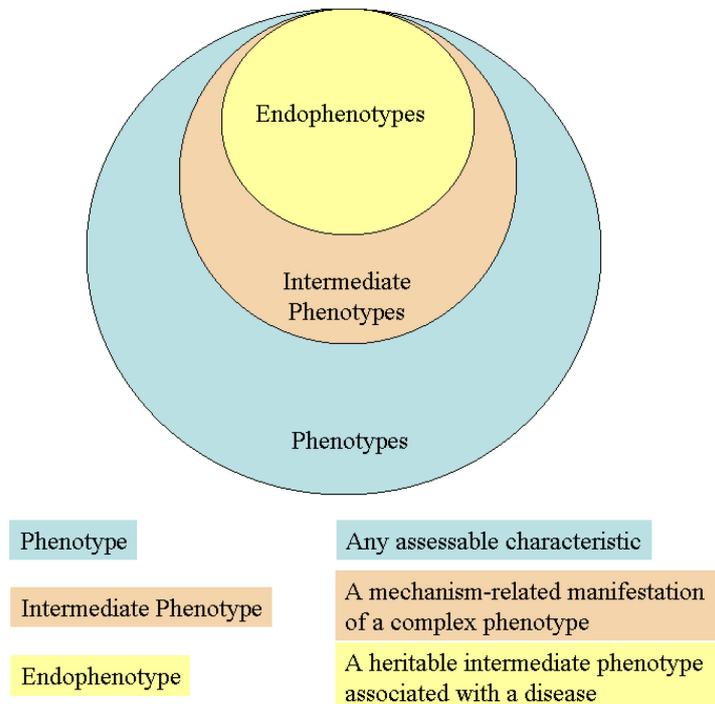


Figure 7 : Phénotype intermédiaire et endophénotype (Goldman & Ducci, 2007)

⁸ C'est-à-dire se manifester que le trouble soit actif ou en rémission.

II. Abord psychologique du TOC

Les premières tentatives de modélisation du TOC et des relations existantes entre les différents symptômes datent du début du XX^{ème} siècle avec notamment les travaux de Janet (1903). Cette première conception du trouble suppose que l'obsession est primaire et génératrice d'anxiété. Cette primauté de l'obsession se retrouve de même dans les modèles cognitifs ou comportementaux plus récents. La compulsion ne serait ainsi qu'une réponse comportementale ayant pour but de réduire cette détresse (Rachman, 2002). A partir de ce postulat, différentes propositions théoriques ont été faites pour expliquer l'étiologie du TOC et la répétition du comportement.

1. Premier modèle étiologique

Janet est un des premiers à avoir proposé un modèle étiologique du TOC grâce notamment à ses nombreuses observations cliniques (Haustgen, 2004). A partir de celles-ci, Janet identifie les deux principaux symptômes de ce que nous appelons aujourd'hui obsessions et compulsions : "idées obsédantes" et "agitations forcées". Selon lui, les idées obsédantes résulteraient d'une baisse de tension de l'état psychologique, qu'il nomme "état psychasthénique", et qui entraînerait une perte de contrôle de la pensée consciente. Cette perte de contrôle permettrait la libération du contenu de structures mentales inférieures (subconscientes) et donc l'émergence de ces idées. Ces pensées intrusives et les conduites compulsives en découlant seraient par la suite maintenues par un sentiment d'incomplétude et d'imperfection. Dans le cas des compulsions, le sujet se sent contraint d'effectuer un geste pour diminuer une détresse⁹, ce qui n'est que transitoirement efficace. En effet, une fois l'action réalisée, un sentiment de doute émerge aussitôt, imposant la répétition de l'action pour l'apaiser.

Cette première modélisation avait l'avantage à l'époque d'expliquer l'origine des pensées obsédantes mais aussi le mécanisme sous-tendant le maintien du comportement compulsif. Cependant, elle sera progressivement supplantée par les modèles cognitivo-comportementaux émergeant des progrès faits dans l'étude expérimentale du comportement.

⁹ D'où le terme "agitations forcées".

conditionnel et diminuer l'anxiété créée par le rappel du stimulus aversif. Ce faisant, l'individu renforce négativement ses rituels par conditionnement opérant. Les obsessions récurrentes et pathologiques, source d'une détresse psychique, seraient quant à elles causées par un trouble de l'habituation comme le propose Beech dans sa théorie de l'activation et de l'habituation (Beech, 1974). Celle-ci postule que l'obsession pathologique constitue un stimulus interne qui n'a pas réussi à entraîner une réponse d'habituation¹² émotionnelle.

Cependant, bien que ce modèle explique le maintien des compulsions par un phénomène de conditionnement opérant (le soulagement immédiat de l'anxiété que procure la réalisation des rituels conduit à leur renforcement), il n'apparaît pas suffisamment pertinent pour expliquer la complexité des manifestations pathologiques en particulier des obsessions et des rituels mentaux ou ruminations. C'est ainsi que s'est développé le modèle cognitif censé combler ces lacunes.

3. Modèle cognitif

Le modèle cognitif du TOC (Figure 9) est basé sur une hypothèse générale de normalité de l'existence des pensées intrusives et d'une perturbation des interprétations des pensées obsédantes chez les sujets souffrant de TOC (Cottraux, 1998). L'obsession ou pensée intrusive, définie comme une pensée d'origine interne qui interrompt l'activité cognitive ou motrice en cours, qui apparaît difficile à contrôler et est ressentie comme génératrice d'anxiété et d'inconfort (Rachman, 1981), se trouve être normale dans sa nature (Bouvard & Cottraux, 1997). La différence fondamentale entre obsession normale et pathologique résiderait dans l'interprétation qui est faite de ces pensées. Ainsi, selon les modèles de Salkovskis et Rachman (Salkovskis, 1985 ; Rachman, 1998 ; Salkovskis *et al.*, 2000), doivent être distinguées les pensées intrusives (ou obsessions), les pensées automatiques négatives (constituant une interprétation et une appréciation négative de la pensée intrusive et étant reliées à des schémas cognitifs et des croyances particulières) et les pensées et/ou comportements neutralisants (les compulsions comportementales ou mentales). L'idée centrale repose sur le postulat que la pensée obsessionnelle constitue un stimulus interne dont l'interprétation négative conduit à une réponse émotionnelle d'angoisse et d'anxiété, secondairement soulagée par la réalisation des compulsions. Ces dernières, non seulement, réduisent l'intensité de la réponse émotionnelle,

¹² Extinction de la réponse émotionnelle avec la répétition des expositions au stimulus déclencheur.

mais préviennent également la réalisation du contenu de l'interprétation négative. La pensée intrusive devient donc un stimulus interne source de perturbation émotionnelle uniquement dans le cas d'une interaction entre cette pensée intrusive et des schémas cognitifs spécifiques.

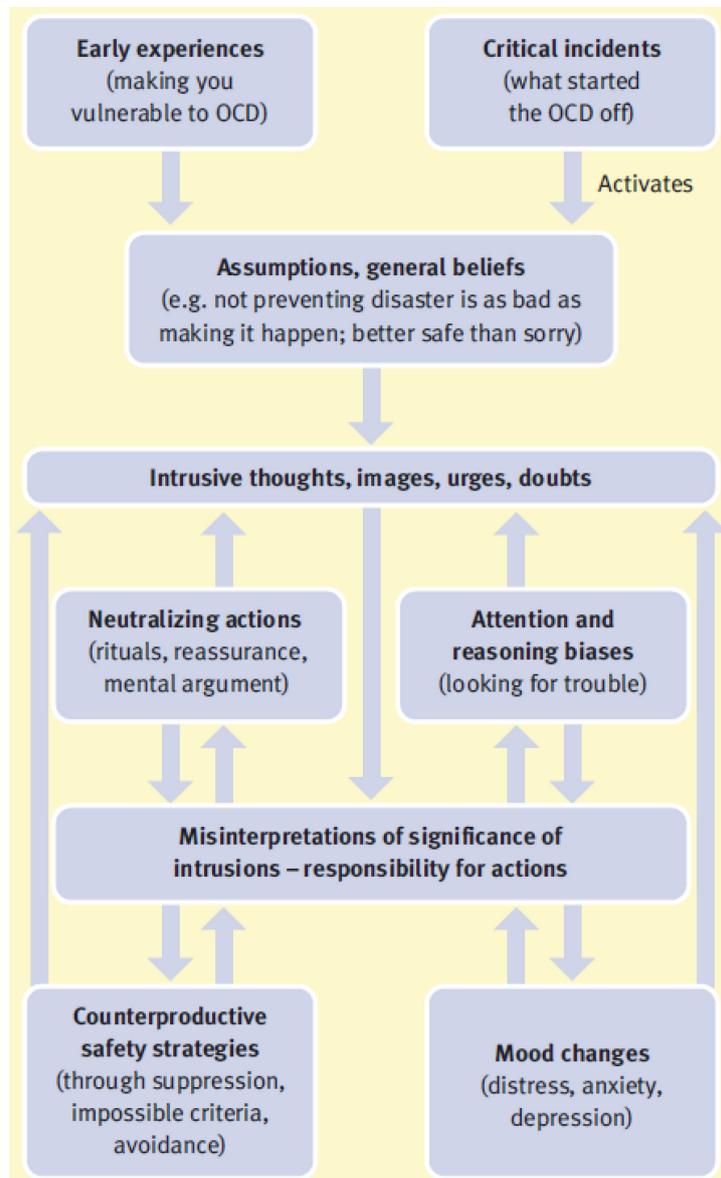


Figure 9 : Modèle cognitif du TOC (Salkovskis, 2007)

Le modèle cognitif postule donc que le trouble réside plus dans la distorsion du système d'interprétation et dans la tentative de contrôle consécutive de la pensée intrusive plutôt que dans son contenu. La compulsion a ainsi pour but de réduire l'anxiété découlant de cette pensée intrusive. Cependant, comme nous le verrons ultérieurement, le TOC se caractérise par la formation exagérée de comportements habituels ne reposant plus sur l'atteinte d'un but, et ce dans un contexte indépendant de la nature de leurs obsessions, que les comportements initiaux soient des comportements d'approche d'une récompense ou d'évitement d'une conséquence

négative (Gillan & Sahakian, 2015). De surcroît, il a été montré que la maintenance de ces comportements rendus habituels se faisait alors que les sujets avaient connaissance de la dissociation entre leurs actions et la conséquence de ceux-ci, et qu'ils avaient tendance à rationaliser de manière post hoc ces comportements (Gillan & Sahakian, 2015). Ces observations tendent ainsi à invalider le modèle cognitivo-comportemental¹³ en montrant que la compulsion est au cœur du TOC ; obsessions et anxiété n'étant que des phénomènes secondaires.

4. Modèle cybernétique

Inspiré des travaux de Janet qui théorisait le maintien des obsessions et des comportements compulsifs comme secondaire à un sentiment d'incomplétude et d'imperfection (Janet, 1903), Pitman propose un modèle cybernétique du TOC centré sur la reconnaissance de l'erreur et l'anxiété secondaire à celle-ci (Pitman, 1987). Il suppose l'existence d'un système de contrôle interne de l'action capable d'évaluer le signal perçu par rapport à une référence interne. En cas de différence entre le signal perçu et la référence, traduisant la détection d'une erreur, un signal d'erreur est émis qui impose au sujet d'adapter son comportement afin de faire disparaître cette différence. Pitman propose que le TOC résulte d'un dysfonctionnement de ce système de détection d'erreur qui serait suractivé et ne pourrait être satisfait malgré les multiples adaptations comportementales de l'individu. Cette suractivation du système entraîne donc la répétition des comportements des patients dans le but de réduire les signaux d'erreurs perçus. Cependant chacune de ces répétitions générera paradoxalement un nouveau signal d'erreur de par cette suractivation. Cet échec dans la réduction du signal serait ainsi la source des compulsions répétées. De plus, ces signaux d'erreur induisent des idées récurrentes de doute, source d'angoisse pour le patient.

Ce dysfonctionnement dans la détection de l'erreur pourrait provenir de trois sources selon Pitman (Clair, 2009) :

- un conflit intrapsychique entre deux systèmes de contrôle de l'action qui auraient des signaux de référence distincts (pour un même signal perçu) ;
- une dysfonction du comparateur interne qui envoie un signal d'erreur quel que soit le stimulus perçu ;

¹³ Qui voit la compulsion comme une réponse à l'obsession destinée à réduire le niveau d'angoisse généré par celle-ci (comportement dirigé vers un but).

- une capacité diminuée à détourner leur attention des stimuli susceptibles de générer un signal d'erreur.

L'articulation de ces trois déficits pourrait être à l'origine du TOC. Mais Pitman ne s'arrête pas là et, contrairement aux modèles précédents, essaie de relier son hypothèse aux données neurobiologiques de son époque. Il s'intéresse en effet au système limbique, qu'il imagine impliqué dans la genèse du signal d'erreur, et au striatum qui est impliqué dans l'assemblage et l'exécution de programmes moteurs. Aujourd'hui, de multiples études en neurosciences vont dans le sens d'un dysfonctionnement du monitoring de l'erreur dans le TOC¹⁴ (Endrass & Ullsperger, 2014), rendant ce modèle potentiellement valide malgré le flou autour de ses corrélats neuronaux lors de sa formulation par Pitman.

Bien que séduisant et trouvant une certaine légitimité sur le plan neurobiologique, ce modèle ne questionne pas l'origine des pensées obsessionnelles. De plus, bien que permettant de rendre compte des comportements pathologiques de vérification et des formes "compulsives" du TOC, il ne semble pas applicable aux autres manifestations de celui-ci, au premier rang desquelles les formes purement obsessionnelles.

III. TOC et fonctions cognitives

1. Des dysfonctions cognitives communes aux différents sous-types cliniques

De nombreuses études se sont penchées sur les éventuels déficits cognitifs que présenteraient les patients souffrant de TOC. Bien que des inconsistances ont pu être retrouvées d'une étude à l'autre, ils s'avèrent que certaines fonctions cognitives semblent bel et bien altérées dans le cadre du TOC (Benzina *et al.*, 2016) ; touchant des domaines allant de la mémoire à la prise de décision en passant par l'inhibition ou bien encore la flexibilité cognitive. Cette dernière dimension, qui est mon sujet d'étude, sera à ce titre abordée indépendamment au chapitre A.III.2. (page 42).

a. Mémoire

La plupart des patients atteints d'un TOC déclarent être souvent incertain quant au bon accomplissement d'une action. C'est apparemment en raison de cette incertitude qu'ils se livrent

¹⁴ Se traduisant en EEG par une plus grande amplitude de la négativité liée à l'erreur ; un potentiel évoqué cognitif visible après réalisation d'une erreur dans une tâche.

fréquemment à des rituels répétés telle la vérification compulsive de leur cuisinière à gaz. Sur la base de ces observations cliniques, des études ont été menées afin d'examiner d'éventuels déficits mnésiques chez ces patients.

Il est important de noter que la mémoire n'est pas un phénomène unitaire, mais qu'elle implique plutôt un certain nombre de processus indépendants¹⁵ (Squire & Dede, 2015). La plupart des études ont porté sur la mémoire épisodique, celle qui semble la plus pertinente dans le cadre du TOC. La mémoire épisodique fait référence à la mémoire d'événements personnels passés. Néanmoins, de nombreux sous-types différents de mémoire épisodique ont été décrits, incluant la mémoire des formes verbales et non verbales de l'information.

Trial	Definition of task
Trials 1–5	Learning curve: List A: 15 common nouns are read to the patient 5 times –free recall of nouns requested after each trial –number of recalled words recorded at each trial –the exact recalled words are listed
Trial 6	Interference: List B: interference list of 15 other nouns are read once –free recall of nouns requested –number of recalled words recorded
Trial 7	Requested to recall list A without additional reading
Trial 8	Delayed recall: requested to recall list A after 20 min
Trial 9	Recognition: –list of 50 words are read (15 from list A, 15 from list B, 20 new nouns) –requested to identify 15 words of list A

Retrieval = Delayed recall–Recognition.

Tableau 1 : *La Rey Auditory Verbal Learning Test* (Paran *et al.*, 2009)

De récentes recherches menées au cours de la dernière décennie ont produit des résultats incohérents quant à la question de savoir si les patients atteints de TOC présentent ou non de moins bonnes performances que les sujets sains dans des tâches de mémoire verbale. Par exemple, dans le *California Verbal Learning Test* (CVLT) et ses dérivés, les patients atteints de TOC présentent un déficit (Segalàs *et al.*, 2008 ; Tükel *et al.*, 2012). Le même résultat est obtenu en utilisant les sous-tests "Mémoire logique I et II" du *Wechsler Memory Scale-Revised* (LM-WMS-R) (Exner *et al.*, 2009 ; Li *et al.*, 2012). En ce qui concerne le *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT, Tableau 1), qui a servi de base au développement du CVLT, les

¹⁵ Mémoire de travail et mémoire à long terme se décomposant en mémoire déclarative (explicite) sémantique et épisodique ; et une collection de formes non déclaratives (implicites) comprenant la mémoire procédurale, l'amorçage, les conditionnements classiques, et les apprentissages non-associatifs.

résultats sont plus mitigés, certaines études ayant constaté un déficit (Kashyap *et al.*, 2013 ; Spalletta *et al.*, 2014), d'autres non (Rao *et al.*, 2008 ; Lennertz *et al.*, 2012). Enfin, il y a certaines tâches pour lesquelles les patients performant aussi bien que les sujets sains, comme le test de l'empan numérique (Morein-Zamir *et al.*, 2010a ; Demeter *et al.*, 2013), le test de rappel sélectif (Boldrini *et al.*, 2005) et l'item 223 de la batterie neuropsychologique de Luria-Nebraska (Kim *et al.*, 2003b).

Alors, comment expliquer ces écarts entre les résultats ? Indépendamment des facteurs méthodologiques qui jouent certainement un rôle (petits échantillons, hétérogénéité des critères d'exclusion, etc.), l'explication pourrait venir des tâches utilisées elles-mêmes. En effet, si le CVLT, le LM-WMS-R et le RAVLT sont largement validés pour l'évaluation de la mémoire verbale épisodique, les autres ne le sont pas ; en particulier le test de l'empan numérique, une tâche qui fait aussi appel aux capacités attentionnelles du sujet. Une autre explication pourrait être trouvée dans l'implication des stratégies organisationnelles utilisées (la stratégie utilisée pour coder l'information). En effet, comme le suggèrent de nombreux auteurs, lorsqu'une déficience est constatée, elle peut être due à des échecs dans le déploiement de telles stratégies requises par la tâche (Chamberlain *et al.*, 2005). Cette idée est soutenue par Deckersbach *et al.* (2005) qui a démontré que les déficits en mémoire verbale retrouvés dans le TOC sont associés à des difficultés à initier spontanément des stratégies d'organisation verbale dans la phase d'encodage. Cependant, cette capacité est préservée lorsque les patients reçoivent l'instruction de mettre en œuvre de telles stratégies. De plus, ces patients sont plus lents à analyser les caractéristiques sémantiques d'un mot comparés aux sujets sains ; ce en l'absence de déficit. Cette lenteur pourrait donc aussi être responsable des déficits d'encodage (Olley *et al.*, 2007).

En ce qui concerne la mémoire non verbale, les déficits rapportés sont plus cohérents. Le test de copie de la Figure Complexe de Rey-Osterrieth (RCFT, Figure 10) est la tâche la plus fréquemment utilisée pour évaluer la mémoire non verbale. Elle permet d'évaluer les rappels immédiats et différés, ainsi que les stratégies organisationnelles employées pendant la phase d'encodage. En ce qui concerne les deux phases de rappel, les patients souffrant de TOC présentent des performances altérées par rapport aux sujets sains (Rajender *et al.*, 2011 ; Lennertz *et al.*, 2012 ; Kashyap *et al.*, 2013). Dans la phase d'encodage, la déficience est moins claire, certaines études n'ayant trouvé aucune déficience (Segalàs *et al.*, 2008 ; Rao *et al.*, 2008 ; Spalletta *et al.*, 2014) alors que d'autres si (Rajender *et al.*, 2011 ; Lennertz *et al.*, 2012 ; Kashyap *et al.*, 2013). Si les patients présentent effectivement une déficience au cours de cette phase, le déficit constaté au cours de la phase de rappel ne peut être assurément attribué à un

déficit mnésique, mais plutôt à des stratégies organisationnelles déficientes. Il est intéressant de noter que presque toutes les études ayant abordé cette question confortent cette hypothèse (Katrin Kuelz *et al.*, 2006 ; Jang *et al.*, 2010 ; Lennertz *et al.*, 2012). Mataix-Cols *et al.* (2003) et Penadés *et al.* (2005) sont allés plus loin en analysant les stratégies organisationnelles comme facteur de confusion dans l'étude de la mémoire non verbale. Leurs résultats ont démontré que l'altération de la mémoire non verbale est bien secondaire à des stratégies d'encodage défectueuses.

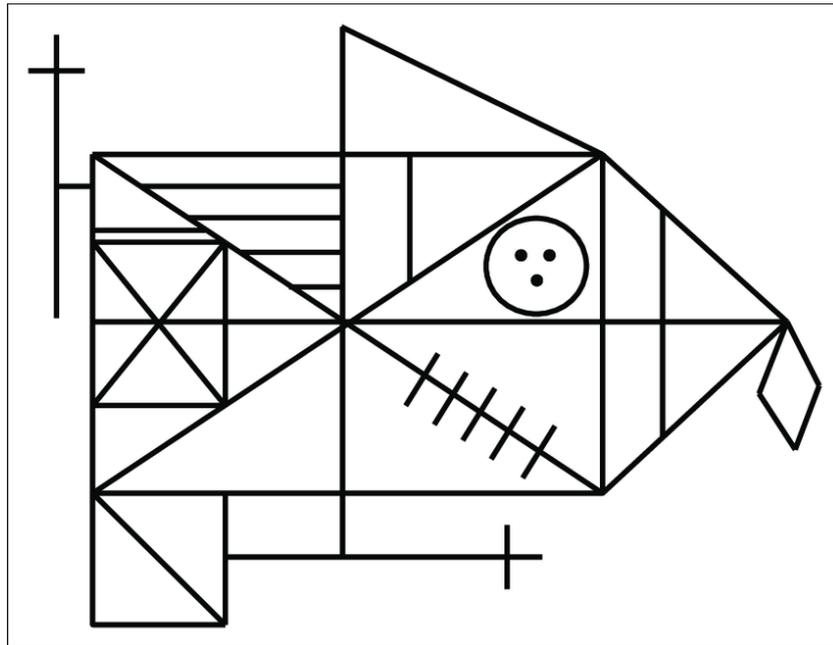


Figure 10 : La Figure complexe de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944)

Une autre façon d'explorer la mémoire non verbale repose sur le paradigme de la reconnaissance des formes. Bien que quelques études reposant sur celui-ci aient trouvé une déficience chez les patients atteints de TOC (Watkins *et al.*, 2005 ; Nedeljkovic *et al.*, 2009), ce n'est pas le cas de la majorité (Purcell *et al.*, 1998 ; Nielen & Den Boer, 2003 ; Chamberlain *et al.*, 2007b ; Olley *et al.*, 2007). Cela pourrait s'expliquer par l'utilisation de stratégies de médiation verbale qui pourraient masquer une déficience (Olley *et al.*, 2007).

Une autre composante de la mémoire non verbale est la mémoire spatiale. La plupart des études qui l'ont évaluée ont révélé une déficience dans le TOC (Lennertz *et al.*, 2012 ; Bersani *et al.*, 2013 ; de Vries *et al.*, 2014). Comme le suggèrent Chamberlain *et al.* (2005), les tâches couramment utilisées pour explorer ce type de mémoire (la tâche de Mémoire de Travail Spatiale et la tâche de Reconnaissance Spatiale, entre autres) dépendent de la stratégie d'encodage mise en œuvre. Ainsi, un déficit dans ces tâches pourrait s'expliquer par des stratégies d'encodages inefficaces, comme pour le RCFT. Cette hypothèse est appuyée par le

fait que dans les tâches ne nécessitant aucune stratégie d'encodage comme le test de Mémoire Faciale de Penn et les tâches comparables, aucun déficit n'est constaté (Penadés *et al.*, 2005 ; Aigner *et al.*, 2007).

En conclusion, que ce soit pour la mémoire épisodique verbale ou non verbale, les patients atteints de TOC présentent bien une déficience. Cette déficience est confirmée par les trois méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014). Mais il y a de solides arguments qui tendent à considérer que cette déficience n'est pas due à un déficit mnésique *per se* mais plutôt à une altération de l'encodage sous-tendue par l'utilisation de stratégies organisationnelles déficientes.

b. Attention

L'attention peut être divisée en quatre composantes (Sohlberg & Mateer, 2006) : l'attention focalisée, la capacité de se concentrer sur un stimulus sensoriel à l'exclusion de tous les autres ; l'attention soutenue, la capacité de maintenir une réponse comportementale consistante pendant une activité continue et répétitive ; l'attention sélective, la capacité de maintenir un set comportemental ou cognitif face à des distracteurs sensoriels ; l'attention divisée, la capacité de répondre simultanément à plusieurs tâches ou exigences multiples.

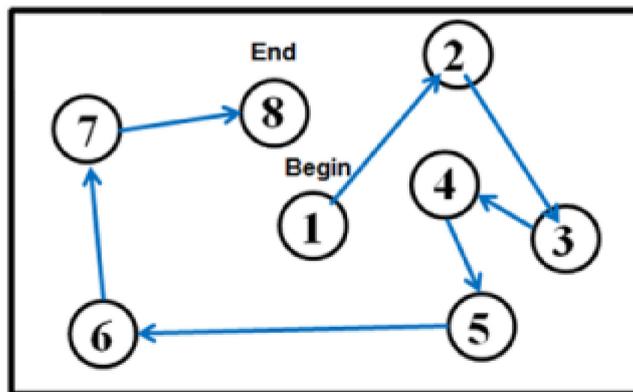


Figure 11 : La *Trail Making Task Part A*

L'attention focalisée a été la plus étudiée de ces composantes dans le TOC. La *Trail Making Task Part A* (TMT-A, Army Individual Test Battery, 1944), tâche où le sujet doit relier des nombres séquentiellement (Figure 11), et ses dérivés sont fréquemment utilisés pour évaluer ce type d'attention. Bien que certaines études n'aient trouvé aucun déficit (Li *et al.*, 2012 ; Spalletta *et al.*, 2014 ; Zhang *et al.*, 2015), la tendance est en faveur d'une déficience dans le TOC (Rajender *et al.*, 2011 ; Tükel *et al.*, 2012 ; Lennertz *et al.*, 2012 ; Kashyap *et al.*, 2013 ;

Wiederhold & Riva, 2014). Les méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014), qui comprenaient respectivement 23 études et 32 études évaluant cette composante attentionnelle, ont confirmé cette observation. On peut aussi mentionner l'étude d'Armstrong *et al.* (2011) qui, bien qu'ils aient utilisé l'échelle de contrôle attentionnel (ACS), un questionnaire d'auto-évaluation en 20 points, a abouti à la même conclusion.

L'attention soutenue est le deuxième type d'attention le plus étudié. Bien qu'une étude n'ait révélé aucune déficience (Rao *et al.*, 2008), il existe des preuves solides à l'appui d'une attention soutenue altérée chez les patients souffrant de TOC avec de plus faibles performances au *Continuous Performance Test*¹⁶ (Figure 12) comparés au sujets sains (Aigner *et al.*, 2007 ; Trivedi *et al.*, 2008 ; Shin *et al.*, 2013) et aux tâches analogues (Morein-Zamir *et al.*, 2010a ; Rajender *et al.*, 2011 ; Bersani *et al.*, 2013).

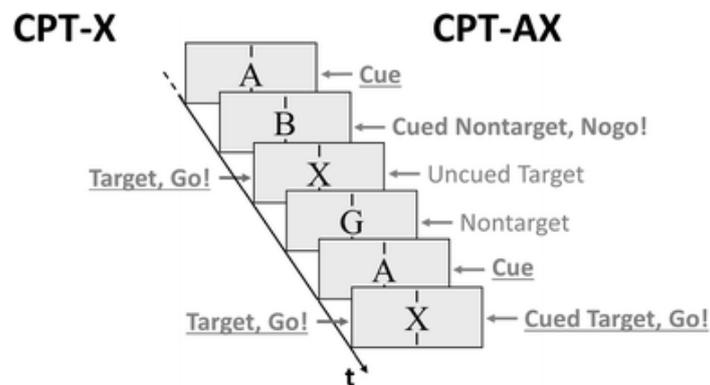


Figure 12 : Les deux versions du *Continuous Performance Test* (Albrecht *et al.*, 2015)

Peu de recherches ont été menées sur l'attention sélective, ce qui a donné des résultats mitigés. En effet, deux études, l'une utilisant le test d2 (Koch & Exner, 2015) et l'autre l'ACS (Armstrong *et al.*, 2011), ont retrouvé une altération alors qu'une autre étude utilisant un paradigme différent, la *Choice Reaction Time task* modifiée, non (Johannes *et al.*, 2001). En ce qui concerne l'attention divisée, bien que très peu d'études aient abordé la question, la tendance est à une altération de cette composante chez les patients atteints de TOC (Rajender *et al.*, 2011 ; Armstrong *et al.*, 2011 ; Wiederhold & Riva, 2014).

En conclusion, et compte tenu des deux méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013) et Abramovitch *et al.* (2013), il existe des preuves à l'appui d'une altération des processus attentionnels chez les patients souffrant de TOC, peu importe le type d'attention. Même si plus

¹⁶ Dans cette tâche, le sujet ne doit répondre qu'à un seul stimulus parmi une série de stimuli apparaissant séquentiellement à l'écran.

de recherches sont nécessaires concernant l'attention sélective et divisée pour confirmer leur atteinte. Certains auteurs ont suggéré, à raison, que ces déficiences pouvaient s'expliquer par la prescription de psychotropes et/ou la présence de comorbidités psychiatriques. Cette hypothèse est rendue peu probable par l'étude de Rajender *et al.* (2011) qui ne portait que sur des patients naïfs de tout traitement pharmacologique, sans comorbidité psychiatrique et qui a confirmé la présence d'une altération des performances attentionnelles chez ces patients.

c. Inhibition

En raison de l'incapacité de supprimer les pensées et les actions répétées et désagréables, le dysfonctionnement du contrôle inhibiteur a longtemps été théorisé comme étant une caractéristique centrale du TOC (Chamberlain *et al.*, 2005). Le contrôle inhibiteur n'est pas une fonction unitaire et se décompose en inhibition de la réponse motrice (ou comportementale) et en contrôle des interférences appelée aussi inhibition cognitive (van Velzen *et al.*, 2014). L'inhibition comportementale implique l'inhibition des réponses motrices prépotentes et automatiques. L'inhibition cognitive, quant à elle, fait référence au contrôle cognitif nécessaire pour prévenir l'interférence secondaire à des stimuli non pertinents ou des caractéristiques de stimulus non pertinentes.

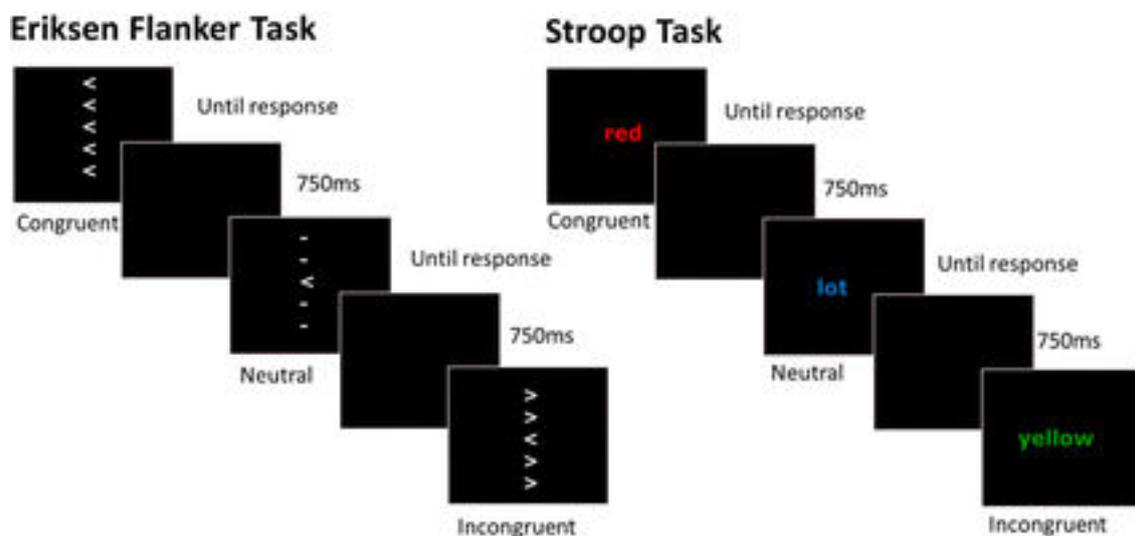


Figure 13 : La *Flanker task* et la tâche de Stroop (Hedge *et al.*, 2018)

L'inhibition cognitive est principalement évaluée par la tâche de Stroop (Stroop, 1935) où le sujet doit nommer la couleur d'un mot sans lire celui-ci (Figure 13). L'effet Stroop qui découle de cette tâche correspond au prolongement du temps de réaction lors de la nomination de la couleur lorsqu'il y a une incongruence entre celle-ci et le mot. Bien que quelques études n'aient pas réussi à faire état d'un déficit lors de l'utilisation de cette tâche (Kıvırcık *et al.*, 2003 ;

Nielen & Den Boer, 2003 ; Li *et al.*, 2012 ; Dittrich & Johansen, 2013), leur grande majorité va au contraire dans le sens d'un effet Stroop accru dans le TOC (Penadés *et al.*, 2007 ; Rao *et al.*, 2008 ; Moritz *et al.*, 2010 ; Rajender *et al.*, 2011 ; Tükel *et al.*, 2012 ; Demeter *et al.*, 2013 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2015). Plus important encore, la méta-analyse effectuée par Shin *et al.* (2013), qui comprenait 12 études évaluant l'effet Stroop, confirme ce résultat. Cependant, quelques études ont utilisé des paradigmes différents pour évaluer l'inhibition cognitive, avec des résultats mitigés. Par exemple, Bohne *et al.* (2005) ont testé les sujets avec une tâche "d'oubli dirigé", avec des sujets souffrant de TOC déficitaires comparés aux sujets sains seulement avec des mots à valence négative. A contrario, les études utilisant la *Flanker task*¹⁷ (Figure 13) n'ont pas trouvé de déficit d'inhibition cognitive dans le TOC ; avec même une tendance à de meilleures performances chez ces derniers (Endrass *et al.*, 2014 ; Klawohn *et al.*, 2014 ; Riesel *et al.*, 2015). Morein-Zamir *et al.* (2010b), à l'aide d'une *Stop signal task* modifiée pour inclure des stimuli émotionnels (des mots issus des différentes thématiques du TOC censés générer des pensées intrusives entravant la bonne réalisation de la tâche), ont retrouvé une capacité de suppression de la pensée involontaire préservée dans le TOC. De même, Moritz *et al.* (2010) ont utilisé un paradigme dit "d'amorçage négatif" (qui consiste en une tâche de Stroop modifiée de façon à ce que le stimulus distracteur de l'essai n-1 soit toujours le stimulus cible de l'essai n) pour évaluer l'inhibition cognitive ; ce sans mettre en évidence de différence entre patients souffrant de TOC et sujets sains. Néanmoins, bien qu'intéressantes, ces études ne sont pas suffisantes pour contrebalancer la tendance vers une inhibition cognitive altérée du TOC.

En ce qui concerne l'inhibition de la réponse motrice, cette capacité peut être différenciée en aptitude à se retenir d'initier une action (inhibition proactive) et en aptitude à annuler une action déjà en cours (inhibition réactive). La tâche dite de *Go/No Go* (G/NG, Figure 14), où le sujet doit inhiber sa réponse lorsqu'un signal "No go" apparaît, est considérée comme évaluant l'inhibition proactive ; tandis que la *Stop-signal task* (SST, Figure 14), où le sujet doit inhiber une réponse déjà initiée lorsqu'un signal "Stop" apparaît, mesure l'inhibition réactive (van Velzen *et al.*, 2014). Les résultats avec le G/NG sont mitigés avec certaines études montrant des performances altérées chez les patients atteints de TOC (Watkins *et al.*, 2005 ; Bannon *et al.*, 2006 ; Penadés *et al.*, 2007 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013a), alors que d'autres non

¹⁷ Le sujet doit indiquer le sens d'une flèche centrale, tout en ignorant les flèches latérales qui peuvent être congruentes ou non.

(Kim *et al.*, 2007 ; Roth *et al.*, 2007 ; Ruchow *et al.*, 2007 ; Bohne *et al.*, 2008 ; Tolin *et al.*, 2014). En revanche, il n'y a pas d'ambiguïté avec la SST, les différentes études réalisées démontrant avec consistance des performances altérées chez les patients atteints de TOC (de Wit *et al.*, 2012 ; Boisseau *et al.*, 2012 ; Kang *et al.*, 2013 ; Bersani *et al.*, 2013 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Sohn *et al.*, 2014).

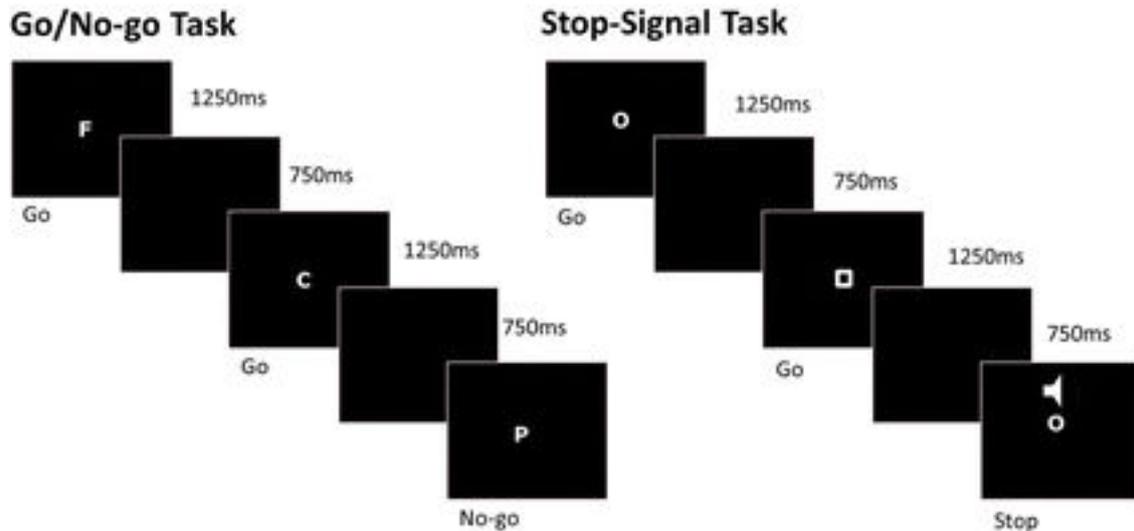


Figure 14 : La tâche de *Go/No Go* et la *Stop-signal task* (Hedge *et al.*, 2018)

En conclusion, il existe des preuves solides à l'appui d'une altération du contrôle inhibiteur dans le TOC. Cette observation est confirmée par les méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014). Cette altération s'exprime à la fois dans les composantes cognitives et comportementales de l'inhibition. En ce qui concerne la composante comportementale, le déficit est sans ambiguïté pour l'inhibition réactive, alors qu'on ne peut conclure pour l'inhibition proactive. Il est intéressant de noter que trois études ont montré que le contexte émotionnel affecte tant le contrôle inhibiteur moteur proactif avec la menace (Bannon *et al.*, 2008) ou la punition (Morein-Zamir *et al.*, 2013a) ; que le contrôle inhibiteur cognitif avec simplement des mots à valence négative (Bohne *et al.*, 2005) capables d'aggraver/révéler le déficit.

d. Fluence verbale

La fluence verbale est un indicateur à la fois de des capacités verbales¹⁸ et du contrôle exécutif (Shao *et al.*, 2014). Son évaluation repose sur le *Controlled Oral Word Association*

¹⁸ Plus précisément de la capacité d'accès lexical.

Test (COWA) et ses dérivés ; une tâche simple où le sujet doit énoncer autant de mots que possible d'une catégorie en un temps donné (généralement 60 secondes). Cette catégorie peut être sémantique, comme les animaux, ou phonémique, comme les mots qui commencent par la lettre P.

La littérature est inconsistante en ce qui concerne cette dimension, certaines études montrant un déficit (Tükel *et al.*, 2012 ; Wiederhold & Riva, 2014 ; Spalletta *et al.*, 2014) alors que d'autres non (Li *et al.*, 2012 ; Lennertz *et al.*, 2012 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Kohli *et al.*, 2015). Cependant, Shin *et al.* (2013) ont incorporé dans leur méta-analyse 37 études portant sur la fluence verbale et ont ainsi montré que les patients atteints de TOC présentent bien une altération de cette dimension. La méta-analyse de Snyder *et al.* (2014) comprenait 40 études et corroborait ce résultat tout en montrant que le ralentissement qui caractérise les patients souffrant de TOC n'explique pas leur déficit.

e. Planification

La planification est le processus de réflexion et d'organisation des activités nécessaires pour atteindre un objectif souhaité. Cette dimension cognitive est évaluée par des tâches de résolution de problèmes comme la Tour de Hanoi (tâche où il faut déplacer une série de disques d'un pilier à l'autre en un minimum de coup tout en respectant certaines règles) et ses dérivés (Figure 15).

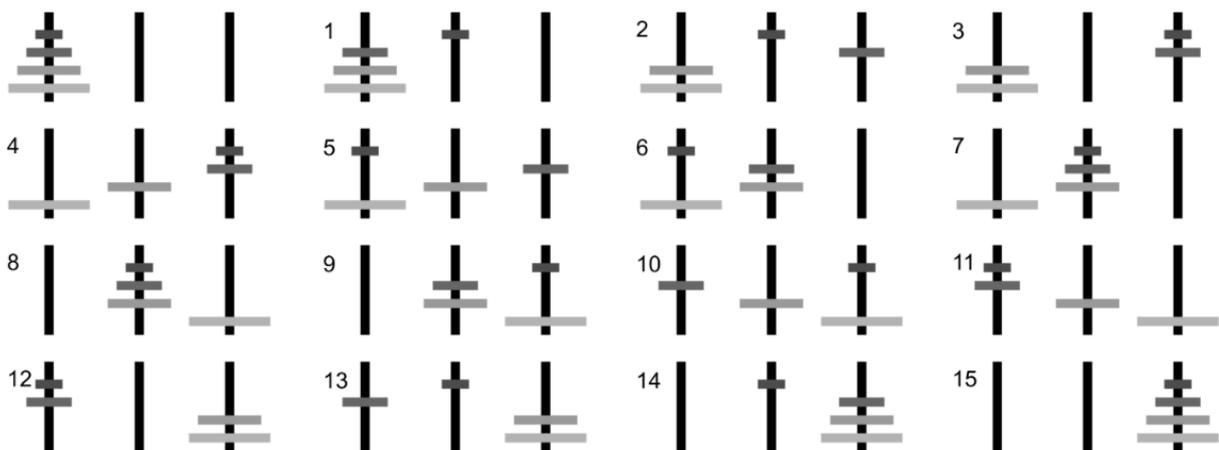


Figure 15 : La Tour d'Hanoï (Stewart & Eliasmith, 2011)

Selon la littérature, il existe une tendance vers une altération de la capacité de planification chez les patients souffrant de TOC (Dittrich & Johansen, 2013 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Bersani *et al.*, 2013 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Wiederhold & Riva, 2014 ; Zhang *et al.*, 2015), bien que certaines études ne soutiennent pas ce résultat (Bannon *et al.*, 2006 ; Rao

et al., 2008 ; Rajender *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2012). Cependant les trois méta-analyses de Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) vont dans le sens d'un déficit de planification dans le TOC ; établissant ainsi un lien avec le déficit mnésique retrouvé dans le TOC secondaire à un défaut d'usage de stratégies organisationnelles efficaces comme nous l'avons vu précédemment. Il est intéressant de noter que les études n'ayant pas retrouvé de performances altérées dans ce type de tâche (nombre de coups nécessaire pour réaliser la tâche), ont cependant retrouvé une augmentation du temps nécessaire pour compléter la tâche (Veale *et al.*, 1996 ; Purcell *et al.*, 1998 ; Purcell R *et al.*, 1998 ; Rajender *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2012). Ce ralentissement anormal reflète ainsi des difficultés de planification mais non suffisantes pour avoir une incidence sur la performance globale. Certains pourraient suggérer que ce ralentissement pourrait s'expliquer par le ralentissement général observé chez ces patients. Mais la méta-analyse de Snyder *et al.* (2014) a abordé cette question et a invalidé cette hypothèse.

f. Prise de décision

La prise de décision est un processus cognitif qui aboutit à un plan d'action sélectionné parmi plusieurs possibilités alternatives. Le TOC se caractérise par un doute chronique et une incapacité apparente à prendre des décisions. D'après cette observation, il a été suggéré que les comportements compulsifs caractéristiques du TOC peuvent être conceptualisés comme des échecs dans la prise de décision (Chamberlain *et al.*, 2005). Cependant, peu d'études ont abordé cette question ; la plupart d'entre elles utilisant des paradigmes de pari pour évaluer les processus décisionnelles :

- l'*Iowa Gambling Task* (Figure 16) dans laquelle le sujet doit piocher des cartes provenant de quatre piles différentes et pouvant faire gagner ou perdre de l'argent. Il doit ainsi gagner un maximum d'argent en identifiant la pile la plus récompensante.

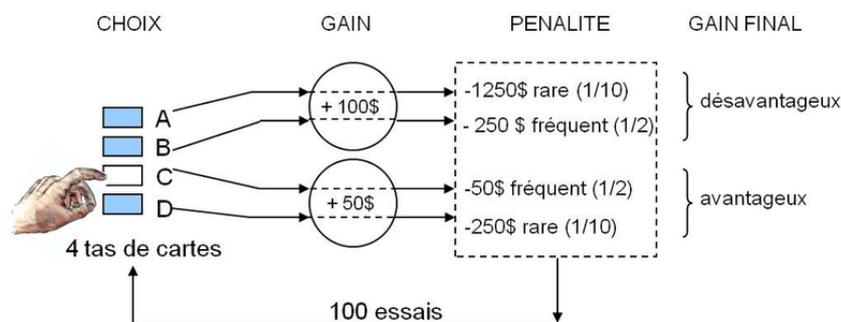


Figure 16 : L'*Iowa Gambling Task* (Vandaele, 2014)

- la *Cambridge Gambling Task* (Figure 17) dans laquelle le sujet se voit présenter dix cases en haut d'un écran, dont chacune est rouge ou bleue selon un certain ratio. Sous l'une de ces cases se trouve un jeton, le sujet devant deviner si le jeton est sous une case rouge ou bleue. Son choix se fait sous la forme d'un pari ; son but étant là encore de gagner un maximum d'argent.

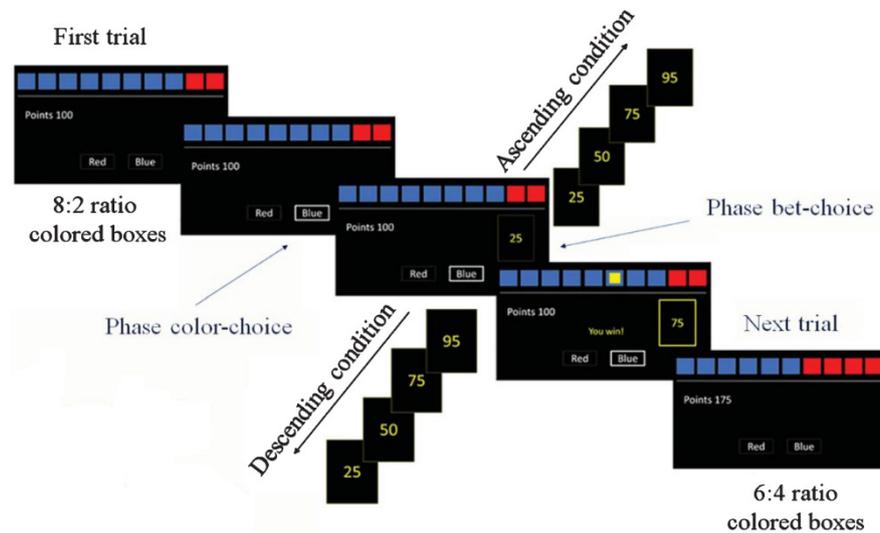


Figure 17 : La *Cambridge Gambling Task* (Galvez *et al.*, 2017)

Trois études ont révélé une altération dans la prise de décision en se basant sur l'*Iowa Gambling Task* (Cavedini *et al.*, 2010 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Kim *et al.*, 2015a), tandis qu'une étude ne retrouve pas une telle altération (Nielen *et al.*, 2002). Concernant la *Cambridge Gambling Task*, la tendance inverse est observée avec une seule étude ayant constaté une prise de décision altérée (Dittrich & Johansen, 2013), contre trois ne retrouvant pas de déficit (Watkins *et al.*, 2005 ; Chamberlain *et al.*, 2007a ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b). L'écart entre ces deux résultats pourrait s'expliquer par la nature différente de ces deux tâches. En effet, selon une dichotomie d'économie comportementale, l'*Iowa Gambling Task* évalue la prise de décision sous incertitude¹⁹ ; alors que la *Cambridge Gambling Task* évalue la prise de décision sous risque²⁰. Par conséquent, les patients atteints de TOC ne semblent avoir une difficulté à prendre des décisions qu'en contexte d'incertitude, alors qu'ils performant comme les sujets sains sous risque. Cette observation a été confirmée par Kim *et al.* (2015) qui ont comparé des patients atteints de TOC à des sujets sains dans l'*Iowa Gambling Task* et un jeu de dés (*Game of Dice Task*) pour évaluer la prise de décision sous risque. Pushkarskaya *et al.* (2015) ont aussi

¹⁹ L'état du monde c'est-à-dire la probabilité de récompense est inconnue du sujet.

²⁰ La probabilité de récompense est connue du sujet.

confirmé le déficit des patients souffrant de TOC dans le seul contexte d'incertitude en utilisant une tâche évaluant ces deux contextes (*Risk and Ambiguity Task*).

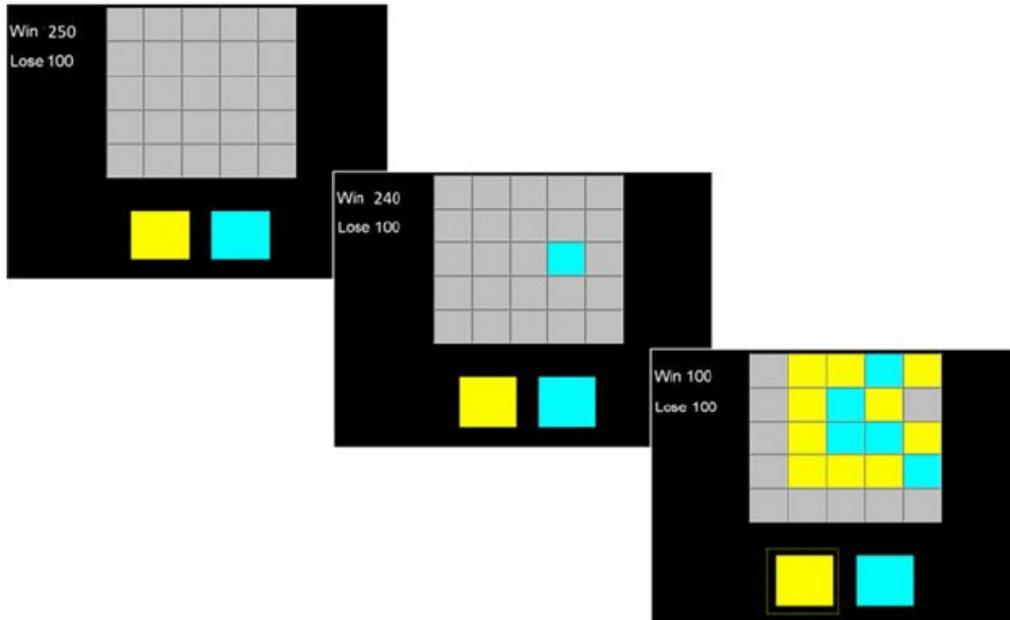


Figure 18 : *L'Information Sampling Task* (Crockett *et al.*, 2012)

Un autre aspect de la prise de décision repose sur l'échantillonnage de l'information, c'est-à-dire la capacité de recueillir une quantité suffisante d'information pour prendre une décision valide. *L'Information Sampling Task* a été spécifiquement développée pour évaluer cette dimension. Cette tâche consiste à demander au sujet d'estimer la couleur prédominante dans une grille de cases préalablement grisées en ne "découvrant" qu'un minimum de ces cases, sachant que chaque case découverte réduit le gain potentiel (Figure 18). Seulement deux études ont tenté d'évaluer l'échantillonnage de l'information en utilisant cette tâche dans le TOC. Bersani *et al.* (2013) retrouve un déficit dans cette dimension, mais seulement en condition de gain fixe²¹ ; le déficit disparaissant en condition de gain décroissant²². Chamberlain *et al.* (2007b) ont quant à eux constaté que les patients souffrant de TOC n'adaptaient pas leur stratégie de recueil de l'information à l'évolution des gains²³. Une étude intéressante de Banca *et al.* (2014) est allée plus loin dans l'évaluation de l'échantillonnage de l'information. En effet, ils ont appliqué un *Drift Diffusion Model* à une *Random-Dot Motion Task* (Figure 19) et ont constaté que, comparativement aux sujets sains, les patients souffrant de TOC avaient des seuils décisionnels plus élevés, mais seulement en condition de grande incertitude. De plus, ils

²¹ Le gain demeure le même quelle que soit la quantité d'information récupérée.

²² Plus le sujet récupère de l'information, plus ses gains potentiels sont réduits.

²³ Passer d'un gain fixe à un gain décroissant.

présentaient une accumulation d'information plus lente ; ce quel que soit le niveau d'incertitude. Chose intéressante, ils ont aussi mis en évidence qu'en mettant l'accent sur la vitesse d'exécution (c'est-à-dire que plus le sujet était lent, plus la perte était grande), les patients normalisaient leur comportement.

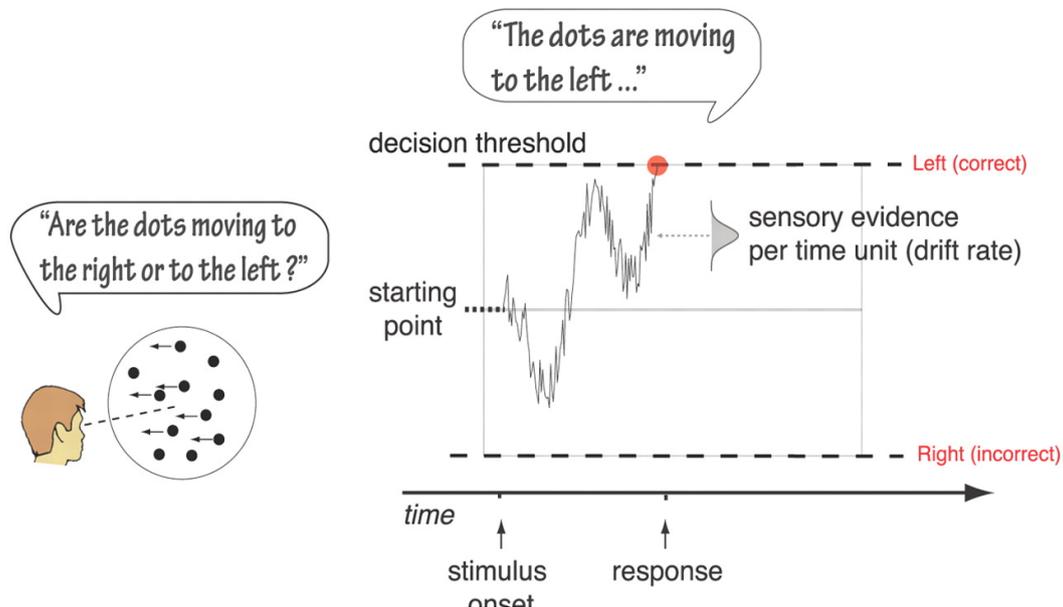


Figure 19 : Représentation schématique du *Drift Diffusion Model* (Mulder *et al.*, 2012)

Ce modèle suppose que les décisions dichotomiques sont fondées sur l'accumulation d'informations bruitées au cours du temps qui commence à un point de départ pour se terminer à un seuil de décision. Comme le processus est bruité, il y a une variabilité dans le temps nécessaire pour atteindre le seuil, ce qui conduit à des temps de réponse variables et possiblement à des choix incorrects. Le taux de dérive (*drift rate*) représente le volume moyen d'informations accumulées par unité de temps.

En conclusion, ils sembleraient bien que les patients atteints de TOC présentent un déficit dans la prise de décision. Mais ce déficit est limité à des contextes ambigus/incertains et se trouve être réversible ; les patients pouvant normaliser leur comportement lorsque la situation l'exige (comportement inadapté entraînant des conséquences négatives).

2. Le déficit de flexibilité cognitive : un phénotype intermédiaire d'intérêt

Comme nous l'avons déjà mentionné, le TOC se caractérise par des comportements répétitifs, exécutés au travers de rituels rigides. Cette observation phénoménologique a conduit à explorer l'idée que les patients souffrant de TOC présentent un déficit de flexibilité cognitive, c'est-à-dire la capacité d'adapter leur comportement aux changements environnementaux (Scott, 1962).

a. Une propriété émergente des fonctions exécutives

Plusieurs fonctions exécutives agissent de concert pour implémenter avec succès la flexibilité cognitive (Dajani & Uddin, 2015 ; Figure 20). Dans un environnement en constante évolution, il est nécessaire d'identifier les changements environnementaux en focalisant son attention sur les éléments mouvants de celui-ci. Ceci repose sur deux fonctions : la détection de saillance et l'attention. L'importance relative d'un stimulus par rapport à l'ensemble des stimuli d'un environnement (c'est-à-dire sa saillance) détermine s'il captera l'attention et sera traité plus avant. Le processus de détection de saillance est ainsi la première étape vers la focalisation de l'attention et la mise en œuvre par la suite de réponses adaptées. Si l'on détecte que la stratégie mise en place n'est plus appropriée dans ce nouvel environnement, il est nécessaire d'inhiber les stratégies comportementales précédentes avant de pouvoir en mettre en œuvre une nouvelle. L'inhibition est ainsi un aspect important de la flexibilité cognitive. Mais pour s'adapter avec succès aux changements environnementaux, le recueil et la manipulation d'informations en temps réel sont essentiels pour passer d'une stratégie à l'autre avec souplesse. Cette fonction est assurée par la mémoire de travail. Cependant, la flexibilité cognitive n'est pas que le produit de la mise en œuvre de ces différentes fonctions cognitives car elle exige de surcroît le passage à une nouvelle stratégie comportementale plus adaptée au nouvel objectif fixé. C'est cette dernière fonction nommée *switching* (Dajani & Uddin, 2015) qui se rapproche le plus de la définition communément admise de ce qu'est la flexibilité cognitive (Gruner & Pittenger, 2017).

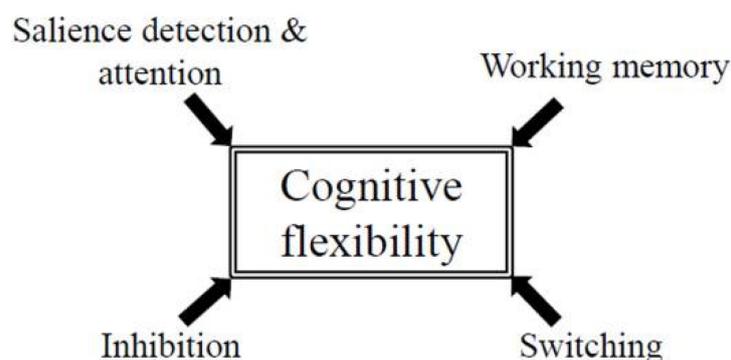


Figure 20 : Les processus cognitifs derrière la flexibilité cognitive (Dajani & Uddin, 2015)

b. Evaluation de la flexibilité cognitive

Différentes tâches ont été développées pour mesurer la flexibilité cognitive. Historiquement, son évaluation a reposé sur la *Trail Making Task Part B* (TMT-B, Figure 21) où le sujet doit relier des lettres et des chiffres de façon séquentielle, en alternance entre eux ; et le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, Figure 21) où le sujet doit classer des cartes selon

une règle implicite qu'il doit inférer à partir des feedbacks de l'évaluateur en sachant que cette règle peut changer au cours de la tâche. Dans le cas du TMT-B, la performance se reflète dans la capacité du sujet à bien alterner entre chiffre et lettre et non persévérer sur l'une des deux catégories ; ainsi que sur le temps nécessaire à l'exécution de la tâche. Pour le WCST, la mesure d'intérêt principale repose sur le nombre d'erreurs de classement persévératives après changement de règle.

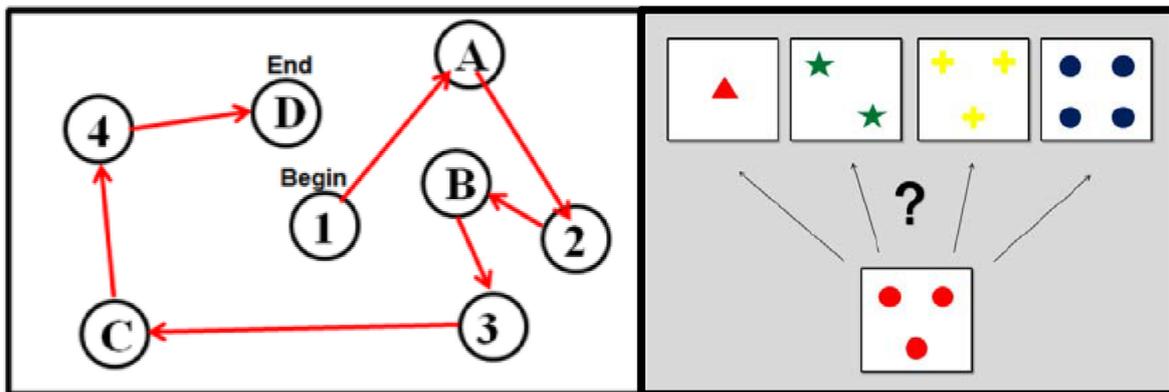


Figure 21 : Tests neuropsychologiques classiques évaluant la flexibilité cognitive
Gauche : la *Trail Making Task Part B*
Droite : le *Wisconsin Card Sorting Test* (Youmans *et al.*, 2011)

Plus récemment, des tâches informatisées ont été développées pour évaluer la flexibilité cognitive avec plus de spécificité et de façon plus contrôlée. En effet, même s'ils ont été conçus pour évaluer la flexibilité, le TMT-B et le WCST ne sont pas spécifiques à cette dimension ; d'autres processus sont impliqués comme l'attention, la vitesse de traitement, la rapidité d'action ou la mémoire de travail. Cette observation n'est pas spécifique de ces deux tâches et pose le problème plus général d'"impureté" des tâches utilisées en neuropsychologie (Hughes & Graham, 2002). Enfin, les conditions de participation au test (présence d'un évaluateur par exemple) peuvent affecter les résultats et limiter la fiabilité de ces tâches. C'est ainsi que trois paradigmes alternatifs ont émergé permettant l'évaluation plus spécifique et contrôlée de la flexibilité, de sa forme la plus basique à la plus complexe : le *reversal learning*, l'*intra/extra-dimensional set shifting* et le *task switching* (Bunge & Zelazo, 2006).

Le *reversal learning* (Figure 22), évaluant donc la forme la plus simple de flexibilité cognitive (Bunge & Zelazo, 2006), exige de passer d'un stimulus (le plus souvent visuel) à un autre en fonction des feedbacks reçus après chaque réponse. Le renversement des contingences a lieu lorsqu'un stimulus précédemment récompensant devient neutre ; ce à l'insu du sujet. Par définition, le renversement des contingences ne peut survenir qu'après qu'un stimulus ait été associé à une récompense. Cette association peut être déterministe ou probabiliste.

L'apprentissage probabiliste se réfère à des situations où l'association entre la réponse et la récompense est plus incertaine et donc récompensée de façon intermittente (p. ex. dans 80 % des essais). Le *reversal learning* probabiliste nécessite généralement plus d'essais et se traduit ainsi par un ralentissement de la courbe d'apprentissage et par la réduction de l'utilisation de stratégies simples (comme "je gagne, je reste" ou "je perds, je change" ; *win – stay* et *lose – shift* en anglais). C'est cette difficulté accrue qui rend cette version plus intéressante pour révéler des déficits de faible amplitude comparée à la version déterministe qui s'avère souvent peu discriminante à moins d'être en présence d'un trouble très sévère (Cools *et al.*, 2002). De plus, cette version permet d'évaluer la sensibilité du sujet aux feedbacks négatifs (entraînent-ils systématiquement un changement de réponse ?) et sa propension à adopter une stratégie de réponse stable en environnement incertain (en dehors de tout renversement). En fonction des études, différents critères sont utilisés pour évaluer la performance du sujet allant du nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère de renversement au nombre d'erreurs persévératives après celui-ci. Ce manque de standardisation d'une étude à l'autre rend difficile l'interprétation globale de ces résultats (Gruner & Pittenger, 2017). Cependant, cette tâche garde son intérêt, notamment de par sa simplicité permettant son implémentation dans différentes espèces allant du singe à la souris ; lui conférant ainsi une valeur translationnelle significative pour l'étude de la flexibilité cognitive (Izquierdo *et al.*, 2016).

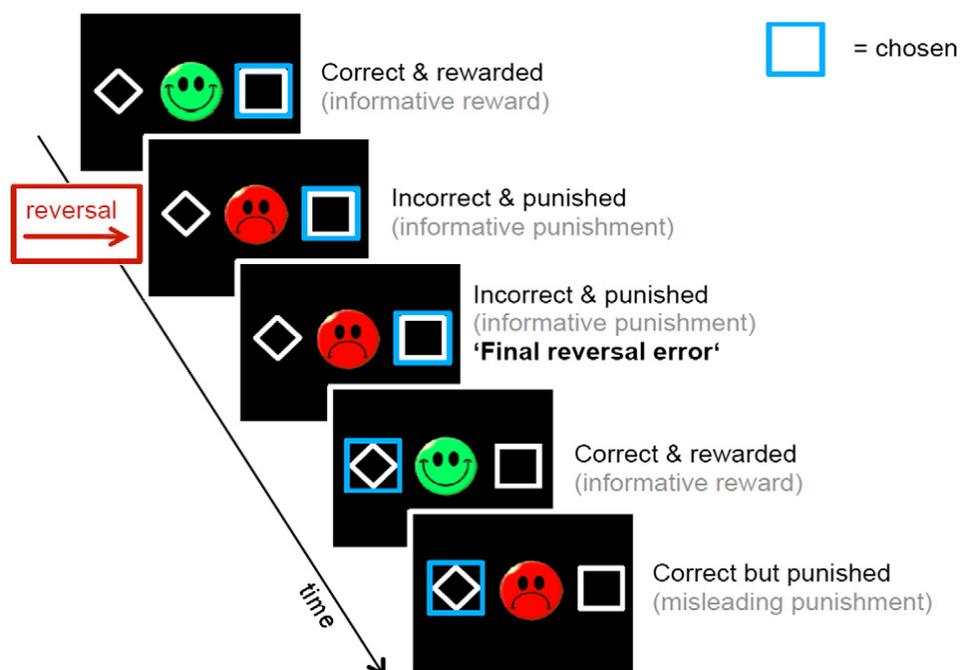


Figure 22 : Exemple d'une tâche de *reversal learning* (Schlagenhauf *et al.*, 2014)

L'*intra/extra-dimensional set shifting* (Figure 23) est une évolution du *reversal learning* qui évalue une forme plus évoluée de flexibilité cognitive mettant en jeu la flexibilité

attentionnelle (Chamberlain *et al.*, 2005). Ce paradigme repose sur le même principe de base que le *reversal learning* (renversement des contingences une fois l'association stimulus – réponse apprise) mais ici les stimuli diffèrent sur deux dimensions ou plus (telles la forme et la couleur), le renversement pouvant se faire au sein d'une même dimension (renversement intra-dimensionnel avec par exemple le jaune qui devient récompensant et non plus le bleu) ou d'une dimension à l'autre (renversement extra-dimensionnel avec par exemple la forme devenant la dimension discriminante). Le sujet doit ainsi focaliser son attention sur la dimension du stimulus qui lui semble pertinente à un instant *t* en fonction des feedbacks reçus à la suite de chacune de ses réponses ; ce en plus de traquer le stimulus récompensant. La performance du sujet s'évalue au travers du nombre d'erreurs persévératives après renversement intra/extra-dimensionnel. De par sa complexité supérieure, ce paradigme est plus sensible dans la mise en évidence d'un déficit de flexibilité. Cependant il n'est pas exclu qu'un processus attentionnel dysfonctionnel en limite l'interprétation (Jazbec *et al.*, 2007).

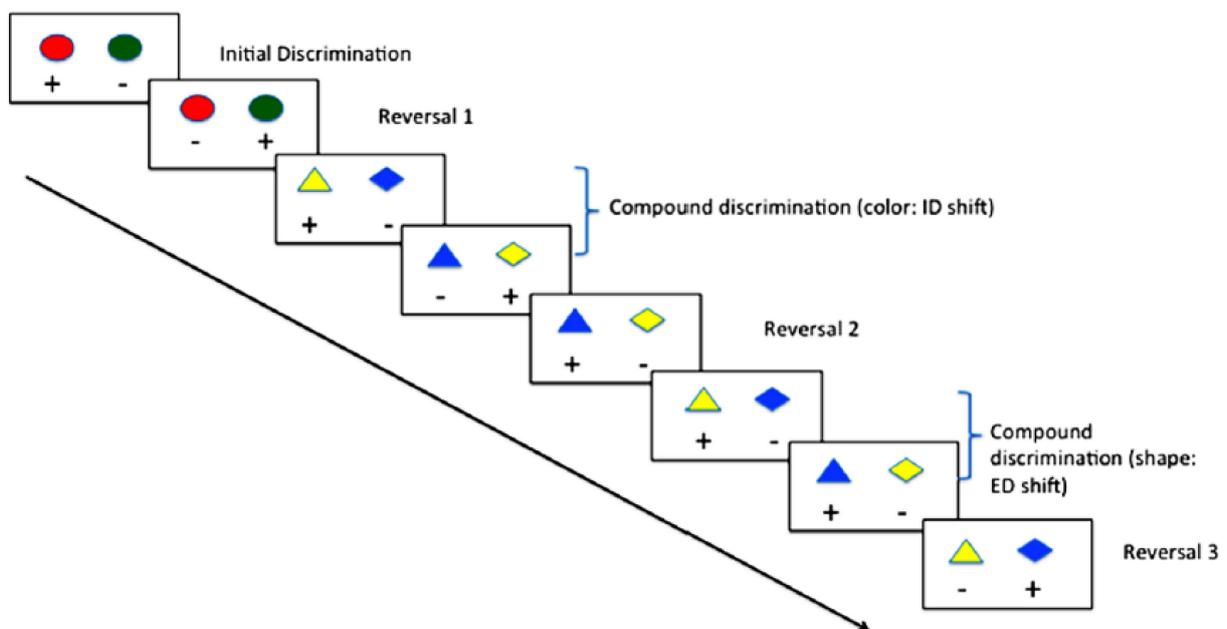


Figure 23 : L'intra- (ID)/extra- (ED) dimensional set shifting (Parker *et al.*, 2013)

Le *task switching* (Figure 24) est la forme la plus complexe de flexibilité cognitive (Bunge & Zelazo, 2006). Dans ce genre de paradigme, le sujet devra alterner entre deux règles dans ses réponses (par exemple dire si la lettre est une voyelle/consonne ou si le chiffre est pair/impair) ; le changement d'une règle à l'autre étant indiqué par un indice visuel (comme la portion de l'écran où s'affiche le stimulus) et ne devant donc plus être inféré à partir des feedbacks reçus (Monsell, 2003). La performance est ici évaluée via le nombre d'erreurs persévératives (continuer de suivre la règle précédente) lors d'un changement de règle et la

différence en termes de temps de réaction entre la condition de répétition de la règle et la condition de changement de règle, appelée *switch cost*.

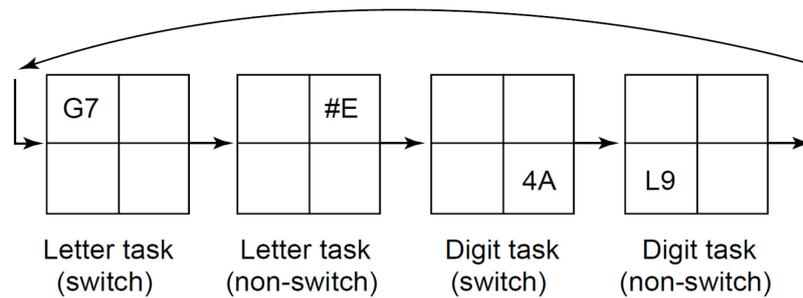


Figure 24 : Exemple de *task switching* (Monsell, 2003)

c. TOC et flexibilité cognitive

Avec l'une des premières tâches utilisées, le TMT-B, les résultats sont inconsistants, certaines études ayant trouvé des performances égales entre les patients atteints de TOC et les témoins sains (Rao *et al.*, 2008 ; Li *et al.*, 2012 ; Zhang *et al.*, 2015) alors que d'autres non (Katrín Kuelz *et al.*, 2006 ; Tükel *et al.*, 2012 ; Spalletta *et al.*, 2014). Si l'on considère le second paradigme historique, le WCST, les résultats sont plus consistants, surtout en ce qui concerne les erreurs persévératives, avec une tendance à de plus faibles performances chez les patients souffrant de TOC (Bradbury *et al.*, 2011 ; Rajender *et al.*, 2011 ; Tükel *et al.*, 2012 ; Demeter *et al.*, 2013 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2015 ; Kim *et al.*, 2015a) ; même si certaines études rapportent des résultats contradictoires (Fenger *et al.*, 2005 ; Boldrini *et al.*, 2005 ; Li *et al.*, 2012 ; Kohli *et al.*, 2015). Les trois méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) confirment cette tendance pour la WCST mais aussi pour le TMT-B malgré une apparente inconsistance. Cependant, comme mentionné au chapitre précédent, ces tâches ne sont pas spécifiques de la flexibilité cognitive et ne permettent donc d'affirmer qu'un déficit retrouvé est secondaire à une atteinte de cette dimension.

Quant aux trois paradigmes plus récemment développés pour tenter de pallier aux limites des tâches précédentes, les études se reposant sur eux dans le contexte du TOC sont encore limitées et mènent à des résultats parfois inconsistants. Par exemple, avec le paradigme de *reversal learning*, deux études ont constaté de plus faibles performances chez les patients atteints de TOC (Remijnse *et al.*, 2006 ; Endrass *et al.*, 2013) alors que six non (Chamberlain *et al.*, 2007b ; Valerius *et al.*, 2008 ; Remijnse *et al.*, 2009 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Szabó *et al.*, 2013 ; Kim *et al.*, 2015a). Cette inconsistance dans le paradigme de *reversal learning* s'explique, comme décrit précédemment, par le manque d'homogénéité entre les études

concernant la mesure d'intérêt²⁴ ou même la conception des tâches en elle-même (certaines études renversent les contingences après un nombre fixe d'essais alors que d'autres s'assurent que le sujet a bien appris l'association en fixant un critère de performance à atteindre avant de procéder au renversement des contingences). En ce qui concerne le paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting*, les résultats sont plus consistants avec huit études démontrant une différence entre patients souffrant de TOC et sujets sains (Veale *et al.*, 1996 ; Fenger *et al.*, 2005, 2005 ; Watkins *et al.*, 2005 ; Chamberlain *et al.*, 2006a, 2007a ; Bersani *et al.*, 2013 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Vaghi *et al.*, 2017) alors qu'une seule revint négative (Purcell R *et al.*, 1998). Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) ont confirmé l'altération des performances chez les patients souffrant de TOC par leurs méta-analyses respectives. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une altération des capacités attentionnelles du sujet a un impact sur les performances à ce type de tâche (Jazbec *et al.*, 2007). Ainsi, sachant que les patients souffrant de TOC présentent aussi des déficits attentionnels comme vu précédemment, l'interprétation de ces résultats n'est pas évidente en termes d'atteinte de la flexibilité. Enfin, avec le paradigme de *task switching*, les résultats sont plus mitigés : Gu *et al.* (2008) ont constaté une déficience chez les patients souffrant de TOC, alors que Moritz *et al.* (2004) et Remijnse *et al.* (2013) sont arrivés à la conclusion opposée.

Ainsi, malgré l'apparente divergence selon le paradigme utilisé, les données sont en faveur d'un déficit de flexibilité cognitive dans le TOC. En ce qui concerne les paradigmes aux résultats mitigés, à savoir le *reversal learning* et le *task switching*, il est important de noter que les études n'ayant constaté aucune différence en termes de nombre d'erreurs, en retrouve une en termes de temps de réaction. En effet, les patients souffrant de TOC présentent un temps de réaction prolongé dans ces tâches, mais dans un contexte très spécifique : juste avant de changer leur stratégie de réponse après un renversement des contingences ou un changement de règle (Moritz *et al.*, 2004 ; Remijnse *et al.*, 2009, 2013 ; Szabó *et al.*, 2013). Fait intéressant, Valerius *et al.* (2008) ont constaté que ce temps de réaction prolongé corrèle positivement avec la sévérité des compulsions, indicatif d'une plus grande réticence à modifier leur stratégie de réponse, corrélée à la sévérité de leur trouble, et ainsi un comportement moins flexible que les sujets sains. Enfin, une étude intéressante menée par Zetsche *et al.* (2015) a révélé que le contexte émotionnel est un facteur important à prendre en compte. Ils ont en effet démontré, à

²⁴ Certaines se concentrent sur le nombre d'essais pour atteindre le critère de renversement alors que d'autres prennent en compte le nombre total d'erreurs avant renversement ou bien encore le nombre d'erreurs persévératives après celui-ci.

l'aide d'un paradigme de classification probabiliste, que le TOC est associé à une flexibilité cognitive altérée uniquement dans un contexte spécifique à l'expression du trouble, mais pas dans un contexte neutre. Ce résultat suggère que l'activation des peurs spécifiques au TOC est à même d'impacter négativement l'adoption flexible de stratégies comportementales efficaces.

d. Flexibilité cognitive et routine

Plus récemment a émergé un nouveau paradigme dans l'étude du comportement avec la théorisation de deux systèmes complémentaires qui contrôleraient nos actions (Balleine & Dickinson, 1998) : un système reposant sur les simples contingences stimulus – réponse sans inférer sur les règles qui régissent l'environnement et insensible aux conséquences de l'action (comportements habituels) ; et un système reposant sur la définition d'un objectif et la planification des actions nécessaires à son atteinte en considérant les règles qui régissent l'environnement et sensible aux conséquences de l'action (comportement dirigé vers un but). Les comportements dirigés vers un but demandent un contrôle cognitif accru mais permettent une adaptation rapide en cas de changement environnemental. A contrario, les comportements habituels, bien qu'adaptés en situation familière car reposant sur les expériences passées et demandant ainsi moins de ressources cognitives, n'ont que très peu de flexibilité d'adaptation en cas d'environnement changeant. Ainsi, pour agir de manière optimale en toute circonstance, il est nécessaire que ces deux systèmes agissent de concert sans que l'un ne soit surreprésenté par rapport à l'autre. Dans le cadre de l'étude de la flexibilité, il est évident qu'une prépondérance du système derrière les comportements habituels serait source de rigidité comportementale et se traduirait par un déficit dans les tâches évaluant la flexibilité cognitive. En effet, la répétition de réponses comportementales avant renversement est susceptible d'engendrer plus facilement une réponse devenue habituelle et donc plus difficile à inhiber chez des sujets présentant un tel déséquilibre (Gruner & Pittenger, 2017).

C'est ainsi que des tâches dites de "dévaluation" ont été développées pour évaluer spécifiquement la balance entre ces deux systèmes. Ces tâches consistent à répéter un grand nombre de fois une association stimulus – conséquence (récompense ou punition), pour ensuite retirer la conséquence et donc la motivation à réaliser l'action. La poursuite de l'action en l'absence de motivation signe la prépondérance du système des habitudes dans le contrôle du comportement. Il a récemment été montré que les patients souffrant de TOC présentent une telle altération que ce soit lors de la dévaluation d'une récompense (Gillan *et al.*, 2011) ou d'une punition (Gillan *et al.*, 2014). Plus récemment, Vaghi *et al.* (2019), en utilisant une tâche de

"dégradation" des contingences action – conséquence (Figure 25), ont montré que les patients souffrant de TOC continuaient à réaliser une action qui n'était plus associée à la conséquence attendue tout en ayant une connaissance explicite de la disparition de cette association ; ceci étant indicatif d'une altération du système sous-tendant les comportements dirigés vers un but et étayant les résultats de Gillan et son équipe.

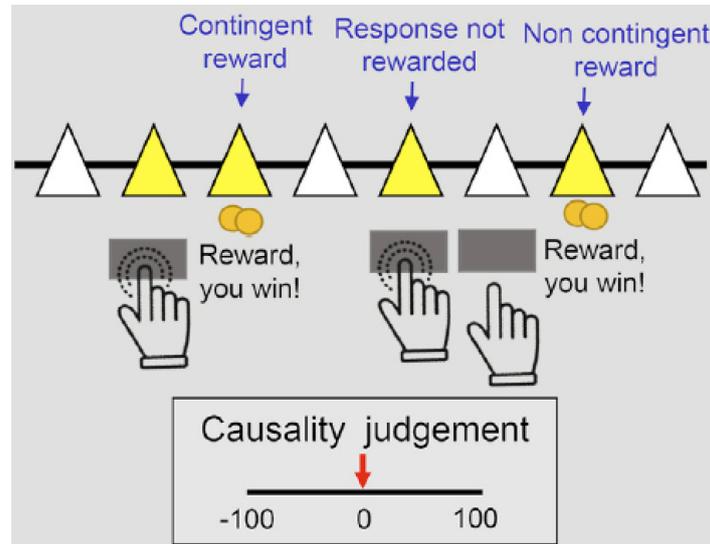


Figure 25 : Tâche de dégradation des contingences (Robbins *et al.*, 2019)

La récompense est obtenue en pressant une touche. Lors de la dégradation des contingences, la récompense peut aussi être obtenue sans aucune action réalisée (donc pas d'appui sur la touche). En cas de préservation du système des comportements dirigés vers un but, le sujet appuiera souvent sur la touche seulement si cette seule action mène à une récompense (donc appuiera moins après dégradation des contingences). Dans le cas contraire, le sujet continuera d'appuyer même si l'action n'est plus associée à l'obtention de la récompense. A chaque essai, le sujet doit juger du lien causal entre son action et l'obtention de la récompense.

Similaire à la description de ces deux systèmes et leur faisant directement référence, deux concepts issus des neurosciences computationnelles ont récemment émergé (Lee *et al.*, 2014) : l'apprentissage reposant sur les seules contingences stimulus – réponse (*model-free*) et faisant écho aux comportements habituels de par sa faible flexibilité ; l'apprentissage reposant sur une représentation interne de la structure de la tâche à effectuer (*model-based*) et faisant écho aux comportements dirigés vers un but de par l'adaptabilité qu'il procure au détriment d'un coût cognitif plus important. Là aussi il est évident que la mise en œuvre prépondérante d'un apprentissage *model-free* aura un impact négatif sur les performances aux tâches évaluant la flexibilité cognitive, ce proportionnellement à la complexité de la tâche. Voon *et al.* (2015) ont démontré que les patients souffrant de TOC présentaient bien un déséquilibre en faveur d'un apprentissage *model-free*, ce en se basant sur une tâche d'apprentissage probabiliste séquentiel (Daw *et al.*, 2011 - Figure 26).

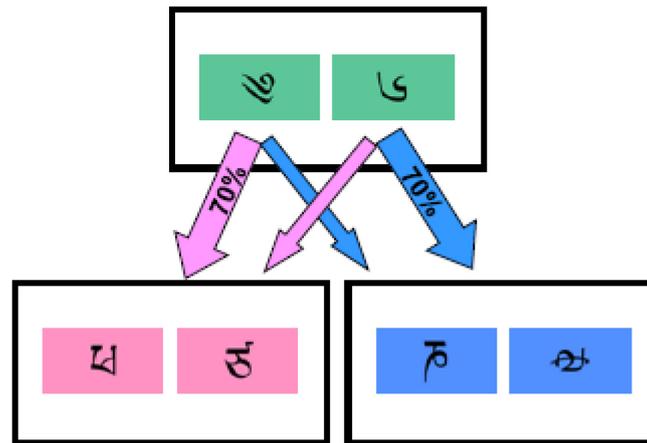


Figure 26 : Tâche d'apprentissage probabiliste séquentiel (Daw *et al.*, 2011)

A la première étape, le sujet choisit entre deux stimuli menant chacun à une seconde étape rose ou bleue dont la probabilité de survenue (fréquente ou rare) dépend du stimulus choisi. A la deuxième étape, le sujet choisit à nouveau entre deux stimuli ayant chacun une probabilité de récompense différente (fréquente ou rare). En cas d'apprentissage *model-free*, le sujet n'est sensible qu'à la survenue d'une récompense ou non pour élaborer sa stratégie de réponse (et va ainsi répéter son choix à la première étape si ça a mené à une récompense à la seconde même en cas de probabilité de transition faible). A l'inverse, en cas d'apprentissage *model-based*, le sujet va aussi se montrer sensible à la probabilité de transition vers la seconde étape rose ou bleue dans sa stratégie de réponse et ainsi répéter son choix à l'étape première seulement en cas de forte probabilité de transition vers la seconde étape qui a mené à la récompense.

Cette piste de recherche, bien que prometteuse, est encore préliminaire et nécessite d'étudier plus avant le lien entre la flexibilité cognitive et l'équilibre entre ces deux systèmes ; bien qu'il paraisse évident que ce dernier influence la première.

3. Limites des études actuelles

a. Des études non dénuées de biais

Ainsi, les patients souffrant de TOC présentent bien des déficits touchant un spectre large de fonctions cognitives ; ce malgré les inconsistances soulevées pour certaines d'entre elles. Ces inconsistances peuvent s'expliquer par l'utilisation large de tests neuropsychologiques traditionnels. Conçus à l'origine pour déterminer la présence ou l'absence de troubles cognitifs "bruyants" chez des patients cérébrolésés (Reitan & Wolfson, 1994) ou évaluer le niveau de compétence général, ces derniers peuvent se révéler inadéquats pour l'étude de déficits plus subtiles caractérisant le TOC. Cependant, il existe d'autres raisons, la première étant d'ordre méthodologique et plus spécifiquement, la petite taille des groupes étudiés. En effet, presque toutes les études citées comprenaient en moyenne une vingtaine de sujets par groupe. Cela signifie que les déficits légers à modérés sont plus difficiles à détecter, et il est possible que les résultats négatifs rapportés par certaines des études soient liés à un manque de puissance

statistique (erreur de type II). L'ignorance des potentiels facteurs confondants est un autre facteur pouvant entraver la fiabilité de ces résultats. La présence de comorbidités psychiatriques et l'utilisation de médicaments psychotropes sont de ceux-là. En effet, il est évident que le TOC n'est pas le seul trouble affectant le fonctionnement cognitif, et la présence d'une comorbidité psychiatrique, la principale étant les troubles de l'humeur, peut conduire à des conclusions erronées. La même observation pourrait s'appliquer aux traitements psychotropes qui peuvent de même affecter le fonctionnement cognitif. Les trois méta-analyses de Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) ont abordé cette question et ont constaté que ni les comorbidités psychiatriques, ni l'utilisation de médicaments psychotropes n'influençaient les performances cognitives.

	Trend	Effect size		
		Shin et al. [46**]	Abramovitch et al. [47**]	Snyder et al. [48**]
Verbal memory	↘	-0.441	-0.332	-0.31
Nonverbal memory	↘	-0.624	-0.761	-0.47
Focused attention	↘	-0.444	NA	-0.57
Sustained attention	↘	-0.452	-0.499	NA
Selective attention	↘	NA	NA	NA
Divided attention	↘	NA	NA	NA
Flexibility	↘	-0.373 to -0.511	-0.517	-0.5
Cognitive inhibition	↘	-0.547	-0.54	-0.37
Behavioral inhibition	↘	NA	-0.33	
Verbal fluency	↘	-0.385 to -0.415	NA	-0.36
Planning	↘	-0.732	-0.44	-0.44
Decision-making	↘	NA	NA	NA

A negative effect size reflects an impairment. Interpretation: <0.2 = insignificant, 0.2–0.5 = small, 0.5–0.8 = moderate, and >0.8 = large

NA not assessed

Tableau 2 : Synthèse des déficits cognitifs retrouvés dans le TOC (Benzina *et al.*, 2016)

Au-delà de savoir s'il existe ou non un déficit cognitif, nous voulons aussi savoir dans quelle mesure ce déficit est important. Selon les méta-analyses de Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014), les patients souffrant de TOC semblent présenter un dysfonctionnement cognitif large, quoique non sévère (la taille d'effet moyenne varie de -0,478 à -0,499 ; Tableau 2). Si l'on considère la taille d'effet pour chaque fonction cognitive, il apparaît que la quasi-totalité d'entre elles sont légèrement altérées avec des tailles d'effet allant de -0,3 à -0,5 environ, sauf pour la planification et la mémoire non verbale qui présentent une taille d'effet importante (-0,8 environ) mais avec une inconsistance entre les trois

méta-analyses. En effet, Shin *et al.* (2013) ont retrouvé une taille d'effet importante (-0,732) tandis que Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) ont retrouvé une taille d'effet moyenne (-0,44). En ce qui concerne la nature de la large taille d'effet retrouvé pour la mémoire non verbale, comme nous l'avions précédemment mentionné, elle est probablement liée à une altération des capacités d'encodage s'expliquant par la mise en œuvre de stratégies organisationnelles déficientes et non à un trouble de la mémoire *per se*. Quant aux autres déficits retrouvés avec une faible taille d'effet, se pose la question de leur nature. En effet, toutes les fonctions cognitives semblent être atteintes dans le TOC. Or ces patients ne montrent pas de déficits majeurs aux quotidiens et sont capables de prendre des décisions et d'agir de manière adaptée en dehors du contexte de leurs compulsions/obsessions ; ce à l'opposé des patients souffrant de schizophrénie par exemple, qui eux démontrent un réel handicap au quotidien traduisant des déficits cognitifs importants. Ainsi, il est possible que les déficits retrouvés dans les différentes tâches que nous avons exposées ne soient qu'un épiphénomène trouvant sa source dans l'existence d'obsessions apparaissant durant ces tâches et impactant les performances de ces patients. Les tentatives de contrôle de ces obsessions par le patient entraînent un impact direct sur ses performances en limitant son engagement dans la tâche ; et indirect sur la durée en entraînant une fatigue cognitive plus prononcée à mesure qu'il progresse dans celle-ci. Ceci est d'autant plus vrai quand on sait que la plupart des études font passer une batterie de tests aux sujets avec une durée moyenne de 2 heures mais pouvant aller jusqu'à 4,5 heures (Abramovitch *et al.*, 2015). Se pose ensuite la question de la spécificité de ces déficits retrouvés. En effet, ces derniers ne se retrouvent pas que dans le TOC, mais aussi dans la dépression ou la schizophrénie. Ils pourraient donc résulter d'un déficit général touchant tout patient souffrant d'un trouble psychiatrique sans qu'il n'y ait forcément de lien causal avec ce trouble.

Une critique importante qui peut être faite au sujet des tâches neuropsychologiques utilisées pour étudier les dysfonctionnements cognitifs dans le TOC est leur manque de validité écologique nuisant à la généralisation des résultats. En effet, pour presque toutes les études citées, les sujets effectuent des tâches dans un environnement standardisé. Cependant, compte tenu de l'expression clinique du TOC, il est probable que les troubles cognitifs peuvent être plus importants dans un contexte plus en rapport avec celui-ci. Quelques études se sont penchées sur cette question et ont constaté que les patients souffrant de TOC, bien qu'ils ne présentent aucun ou de légers déficits cognitifs dans un contexte neutre, sont considérablement altérés dans un contexte émotionnel pertinent pour leur trouble (Cohen *et al.*, 2003 ; Bohne *et al.*, 2005 ; Bannon *et al.*, 2008 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013a ; Zetsche *et al.*, 2015). Une façon d'améliorer

la validité écologique de l'évaluation neuropsychologique de ces patients peut reposer sur l'utilisation de la réalité virtuelle. Comme l'ont démontré (Wiederhold & Riva, 2014), la réalité virtuelle est un outil fiable pour évaluer le fonctionnement cognitif dans le TOC, permettant la mise en œuvre de scénarios inspirés de la vie quotidienne des patients avec modulation du contexte émotionnel ; améliorant ainsi la validité écologique de l'évaluation. Cependant, comme énoncé plus haut, ces déficits peuvent être la résultante d'un parasitage de la bonne exécution des différentes tâches par l'activité obsessionnelle des patients. Ainsi, un déficit plus grand en contexte émotionnel peut s'expliquer par une plus grande activité obsessionnelle.

Enfin, une question importante a été peu étudiée dans la littérature : les déficits cognitifs retrouvés dans le TOC sont-ils liés à la sévérité des symptômes (c'est-à-dire dépendants de l'état clinique) ou au contraire indépendants de celle-ci (donc des traits) ? Cette question a d'importantes implications dans l'identification de phénotypes intermédiaires cognitifs du TOC. Cependant, les quelques études qui s'y sont intéressées ont donné des résultats inconsistants (Vandborg *et al.*, 2012) avec certaines en faveur d'une dépendance à l'état clinique de certains déficits (Nakao *et al.*, 2005 ; Katrin Kuelz *et al.*, 2006) alors que d'autres non (Nielen & Den Boer, 2003 ; Roh *et al.*, 2005 ; Bannon *et al.*, 2006 ; Rao *et al.*, 2008 ; Vriend *et al.*, 2013 ; Verfaillie *et al.*, 2016).

b. L'importance de prendre en compte les sous-types cliniques

Un important facteur limitant dans l'étude des déficits cognitifs associés au TOC repose sur la tendance majeure à étudier celui-ci comme un trouble homogène, ne prenant en compte seulement les mesures globales de la sévérité des symptômes (p. ex. avec la YBOCS). En d'autres termes, alors que l'hétérogénéité des symptômes et la structure dimensionnelle du TOC sont bien établies comme nous avons pu le voir précédemment (Abramowitz *et al.*, 2010), la grande majorité des études n'ont pas tenté d'examiner les associations possibles entre les performances cognitives et les sous-types cliniques du TOC ; ni d'évaluer les types d'obsessions et de compulsions présents dans leurs groupes d'études. Or, si on considère l'existence de profils cognitifs hétérogènes selon le sous-type clinique, il ne serait plus étonnant de retrouver des déficits aux faibles tailles d'effet au sein des études précédemment citées ; ce déficit étant dilué au milieu de profils non déficitaires. Sans parler du risque de conclure faussement à l'absence de déficit.

Ainsi, les rares études prenant en compte ce facteur clinique ont montré que les fonctions cognitives sont bien susceptibles d'être affectées différemment selon les sous-types cliniques du TOC (Benzina *et al.*, 2016). Ces études tendent notamment à montrer que ce sont surtout les patients "vérificateurs" qui sont le plus impactés comparés aux autres sous-types (notamment le sous-type lavage/contamination) ; que ce soit au niveau de la mémoire non-verbale (Cha *et al.*, 2008 ; Nedeljkovic *et al.*, 2009 ; Bragdon *et al.*, 2018) et verbale (Bragdon *et al.*, 2018), avec a priori plus un déficit dans le déploiement de stratégies organisationnelles efficaces qu'un déficit mnésique *per se* (Jang *et al.*, 2010) ; de la planification (Nedeljkovic *et al.*, 2009 ; Dittrich & Johansen, 2013), de la flexibilité (Omori *et al.*, 2007 ; Hashimoto *et al.*, 2011) et de l'inhibition (Omori *et al.*, 2007). Il apparaît aussi, mais dans une moindre mesure, que le sous-type ordre/symétrie soit associé à un déficit de flexibilité (Hashimoto *et al.*, 2011 ; Bragdon *et al.*, 2018) et de mémoire tant verbale (Hashimoto *et al.*, 2011 ; Bragdon *et al.*, 2018) que non verbale (Jang *et al.*, 2010 ; Bragdon *et al.*, 2018).

Il est de fait nécessaire de poursuivre ces travaux pour mieux caractériser les différents profils cognitifs de ces sous-types cliniques, notamment sur les patients "vérificateurs" qui semblent représenter une population clinique à part à la vue de ces résultats.

B. Le TOC du point de vue de la neurobiologie

I. Bases génétiques du TOC

1. Etudes familiales et études de jumeaux

Il a depuis longtemps été observé que les patients souffrant de TOC ont un ou plusieurs apparentés souffrant du même trouble. Ainsi, dès les années trente, des études basées sur le recueil de l'histoire familiale auprès des proches retrouvent que 4 à 8 % des apparentés d'un patient présentant un TOC présentent eux-mêmes le trouble et 20 à 40 % des apparentés au 1^e degré des "traits obsessionnels" (Lewis, 1936) ; résultats confirmés plus d'une cinquantaine d'années plus tard (Black *et al.*, 1992). C'est ainsi que des études à la méthodologie plus rigoureuse (se basant notamment sur des critères diagnostiques explicites et un entretien structuré standardisé du patient et de ses proches, combiné au recueil de l'histoire familiale) ont émergé. Vingt-trois de ces études concluaient à une agrégation familiale du TOC (Tableau 3) contre seulement deux ne retrouvant pas cette agrégation (Pauls *et al.*, 2014), avec des prévalences allant d'en moyenne 10 % pour chez les apparentés au 1^e degré d'un patient adulte (Pauls *et al.*, 1995), à 22 % chez les apparentés au 1^e degré d'un patient enfant (Rosario-Campos *et al.*, 2005).

Studies	Relatives of cases		Relatives of controls	
	Frequency of OCD	Frequency of subclinical OCD	Frequency of OCD	Frequency of subclinical OCD
<i>Adult family studies</i>				
Pauls <i>et al.</i> ⁵¹	0.103	0.079	0.019	0.020
Nestadt <i>et al.</i> ⁵²	0.117	0.046	0.027	0.030
Fyer <i>et al.</i> ⁵⁴	0.062	0.084	0.000	0.000
Lipsitz <i>et al.</i> ⁵⁵	0.026	0.057	0.013	0.013
Grabe <i>et al.</i> ⁵⁶	0.064	0.055	0.012	0.030
Black <i>et al.</i> ⁵⁷	0.101	0.006	0.033	0.005
<i>Child family studies</i>				
Reddy <i>et al.</i> ⁶¹	0.050	ND	0.000	ND
Hanna <i>et al.</i> ⁶³	0.225	ND	0.026	ND
do Rosario-Campos <i>et al.</i> ⁶²	0.227	0.065	0.009	0.015

Tableau 3 : Fréquence du TOC chez les proches de sujets atteints et sains (Pauls *et al.*, 2014)
OCD = TOC / ND = Non déterminé

La présence d'une agrégation familiale ne signifie pas pour autant que le trouble ait une transmission génétique. En effet, bien qu'un facteur génétique puisse être à l'œuvre, la présence d'un environnement commun, ce qui est en principe le cas au sein d'une famille, peut très bien

expliquer cette transmission familiale. C'est ainsi que les études de jumeaux monozygotes se sont développées. En effet, les jumeaux monozygotes partagent le même génome et permettent ainsi de dissocier les facteurs génétiques des facteurs environnementaux partagés (jumeaux vivant sous le même toit) et non partagés (jumeaux séparés) sous-tendant le trouble (Neale *et al.*, 1994). Une méta-analyse (Taylor, 2011b), incluant 14 études représentant un total de 24161 paires de jumeaux, confirma l'importance des facteurs génétiques qui expliquent 40 % de la variance phénotypique du trouble ; mais aussi des facteurs environnementaux non partagés qui en expliquent 51 %. Ces facteurs environnementaux non partagés (survenant donc en-dehors du cercle familial) sont indicatif de l'implication d'une interaction gène – environnement dans la genèse du trouble et pourrait influencer son développement au travers de mécanismes épigénétiques (Pauls *et al.*, 2014) qui restent à explorer.

2. Etudes de liaison génétique

Une étude de liaison génétique repose sur le principe que deux gènes proches l'un de l'autre sur un même chromosome sont peu enclins à être séparés durant la méiose et sont donc génétiquement liés. Ce genre d'étude repose ainsi sur l'identification de marqueurs génétiques représentatifs d'une région chromosomique et leur transmission, avec l'hypothèse que si un marqueur coségrège avec le trouble, alors probablement qu'un gène à risque pour ce trouble se trouve dans la même région chromosomique que celui-ci. C'est ainsi que, devant les arguments en faveur d'un facteur génétique à l'œuvre dans le développement du TOC, plusieurs études de ce type ont été menées ; non sans d'important biais malheureusement. En effet, les sept études identifiées par Pauls *et al.* (2014) présentent toutes des résultats non significatifs statistiquement issus d'analyses sur de petits groupes (sauf pour Shugart *et al.* (2006) qui ont inclus 966 individus provenant de 219 familles, sans pour autant obtenir de résultats statistiquement significatifs). Les résultats de ces études ne peuvent donc au mieux qu'être des pistes pour de futures recherches. Ainsi, ces résultats ont identifié certaines régions sur les chromosomes 1p (Mathews *et al.*, 2012), 9p (Hanna *et al.*, 2002 ; Willour *et al.*, 2004) et 15q (Shugart *et al.*, 2006 ; Ross *et al.*, 2011) qui seraient potentiellement porteuses de gènes à risque pour le TOC. A cet égard, le chromosome 9p pourrait être d'un intérêt particulier car s'y trouve le gène *Slc1a1* codant pour un transporteur du glutamate (EAAT3) et dont plusieurs études ont montré sa potentielle implication dans le TOC (Stewart *et al.*, 2013a).

La faiblesse de ces résultats n'est pas étonnante quand on sait que ce genre d'étude est adaptée à l'identification de gènes à fort impact responsables à eux seuls de l'expression du

trouble. Elles ne sont ainsi pas optimales pour la détection de gènes ayant un effet mineur à modéré ; ce qui est souvent le cas pour les troubles à hérédité complexe comme le TOC (Pauls *et al.*, 2014).

3. Etudes de gènes candidats

L'étude de gènes candidats est fortement dépendante des informations à disposition à un instant donné sur la physiopathologie du trouble. Ainsi, ce genre d'études menées dans le TOC se sont principalement focalisées sur les gènes impliqués dans le système sérotoninergique, premier suspect d'une dysfonction de par l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le traitement du trouble.

Taylor (2013) a réalisé deux méta-analyses sur le sujet qui ont compilé un total de 230 polymorphismes identifiés par 113 études. La première méta-analyse s'est focalisée sur 20 polymorphismes identifiés au travers d'au moins 5 jeux de données différents. Elle a permis de mettre en évidence une association entre des polymorphismes touchant les gènes codant pour le transporteur de la sérotonine (SLC6A4), un des récepteurs de la sérotonine (HTR2A) et deux enzymes impliquées dans le catabolisme des monoamines (la catechol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase A (MAO-A)). La région 5-HTTLPR du promoteur du gène SLC6A4 existe sous deux versions : longue (L) et courte (S). Il a récemment été découvert qu'il existe un polymorphisme mononucléotidique (SNP pour *single-nucleotide polymorphism*) au sein du variant L (adénine (A) remplacée par guanine (G)), rendant ce gène triallélique (Haberstick *et al.*, 2015). Ce variant L(G) diminue l'expression du gène contrairement au variant L(A) qui l'accroît fortement (Murphy *et al.*, 2008). C'est ce dernier variant qui a été retrouvé associé au TOC (Taylor, 2013) ; ce qui reste cohérent avec l'usage des ISRS dans le traitement du trouble, ce variant augmentant l'activité de recapture de la sérotonine. Concernant le gène HTR2A, deux SNP touchant la région du promoteur (rs6311 - G/A) et la région codante (rs6313 - T/C) ont été identifiés avec l'allèle A du rs6311 et T du rs6313 associés au TOC. Quant aux polymorphismes touchant à la COMT et la MAO-A, une association n'a été retrouvée que pour les patients masculins souffrant de TOC. L'ensemble de ces résultats a été confirmé par une deuxième méta-analyse (Taylor, 2016) incluant cette fois 290 études regroupant 47358 patients et 68942 sujets sains.

Dans sa deuxième méta-analyse se focalisant sur les 210 autres polymorphismes supportés par moins de cinq études chacun, des associations significatives ont été retrouvées pour des gènes touchant aux facteurs trophiques (BDNF en tête), au glutamate, au GABA à la

sérotonine, à la bradykinine, à l'acétylcholine, à la glycine, à l'ubiquitine, à des facteurs immunologiques et à la myélinisation (Taylor, 2013). Cependant ces résultats sont généralement supportés par une unique étude et ne représentent à ce stade qu'une piste de recherche.

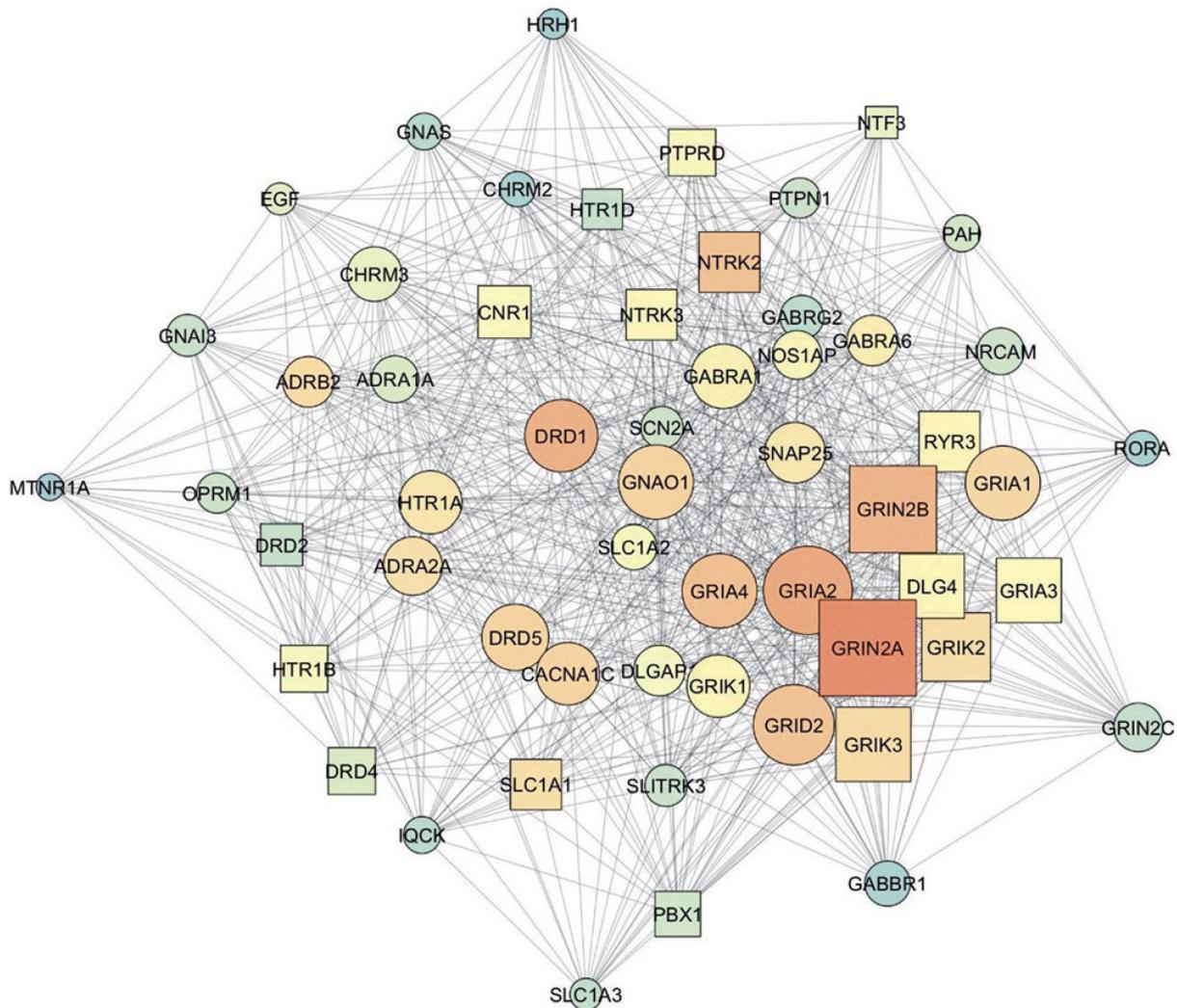


Figure 27 : Réseau d'interaction des gènes impliqués dans le TOC (Bozorgmehr *et al.*, 2017)
 Plus gros est le nœud, plus élevé est le degré de ce nœud (le nombre de connexions entrantes et sortantes). Plus la couleur vire au rouge, plus le nœud est central (se trouve un grand nombre de fois sur le chemin le plus court entre deux autres nœuds et se trouve lui-même à proximité d'un grand nombre d'autres nœuds). Les gènes cerclés n'ont pas été directement étudié dans le TOC mais sont ressortis lors d'une étude de liaison ou une étude d'association pangénomique.

Il est intéressant enfin de rapporter les résultats d'une récente étude (Bozorgmehr *et al.*, 2017) qui a adopté une tout autre approche : identifier tous les gènes qui ont pu être associés au TOC dans la littérature pour ensuite mener une analyse en réseau des interactions existantes entre les protéines codées par ces différents gènes (données d'interactome) dans le but de hiérarchiser l'importance de l'implication de chacun d'eux dans la physiopathologie du trouble. Sur les 151 gènes identifiés, il ressort de cette analyse que ce sont les gènes impliqués dans le

système glutamatergique qui sont centraux dans la physiopathologie du TOC avec les gènes des familles GRIA (*Glutamate ionotropic receptor AMPA types*), GRIN (*Glutamate ionotropic receptor NMDA types*) et GRIK (*Glutamate ionotropic receptor kainate types*) notamment qui s'avèrent être centraux dans le réseau (Figure 27). Ces résultats vont à l'encontre de l'hypothèse commune plaçant la dysfonction du système sérotoninergique comme centrale dans la physiopathologie du TOC et rejoignent des données émergentes allant dans le même sens comme nous le verrons par la suite. Cependant, la plupart des gènes sélectionnés ne reposant que sur très peu d'études menées sur des cohortes modestes, il est nécessaire de considérer ces résultats avec précaution, d'autres recherches étant nécessaires pour les confirmer.

4. Les études d'association pangénomique

Les études d'association pangénomique, ou *genome-wide association studies* (GWAS) en anglais, permettent d'étudier des millions de SNP au travers de l'ensemble du génome et au sein d'une importante cohorte de sujets dans le but de déceler des polymorphismes génétiques associés au trouble d'intérêt. Contrairement à l'étude de gènes candidats, cette approche part du phénotype pour identifier le génotype ; démarche plus adaptée à l'étude des troubles à hérédité complexe qui sont sous-tendus par de multiples gènes ayant chacun une influence mineure à modérée sur ceux-ci (Altshuler *et al.*, 2008). A l'heure actuelle, trois GWAS ont été réalisées dans l'étude du TOC.

La première réalisée par l'*International OCD Foundation Genetics Collaborative* (Stewart *et al.*, 2013b) inclut 1465 patients, 5557 sujets issus de la population générale appariés sur l'origine ethnique et 400 trios correspondant à un patient et ses deux parents ou un patient avec un de ses parents et un membre de la fratrie. Il est à noter que les sujets contrôles (issus de la population générale) n'ont pas été évalués pour l'absence de TOC ou de troubles psychiatriques en général, ce qui limite l'interprétation des résultats qui vont suivre. Ainsi, sur les 469410 SNP autosomiques et 9657 SNP liés à l'X analysés, deux d'entre eux localisés sur le gène DLGAP1 (*discs large-associated protein 1*) codant pour une protéine du complexe de la densité post-synaptique neuronale ont montré une association significative avec le TOC, mais seulement lorsque les trios furent exclus. Au sein de ces derniers, seul un SNP près du gène BTBD3 (*BTB (POZ) domain-containing 3*), un facteur de transcription cérébral aussi responsable de l'assemblage et du contrôle des canaux ioniques, a été retrouvé associé au TOC.

Cependant, lorsque l'analyse fut répétée en considérant l'ensemble de leur cohorte, ces résultats n'étaient plus statistiquement significatifs²⁵.

La seconde réalisée par l'*OCD Collaborative Genetics Association Study* (Mattheisen *et al.*, 2015) inclut 1065 familles représentant 1406 patients et 1489 apparentés ; ainsi que 1984 sujets issus de la population générale et exempts de TOC et de troubles psychiatriques en général. Sur les 549123 SNP analysés, aucun n'a atteint le critère de significativité pangénomique bien qu'une tendance en faveur d'une association entre le TOC et un SNP situé près du gène codant pour la PTPRD (*protein tyrosine phosphatase receptor D*) sur le chromosome 9 semblait émerger. PTPRD est une tyrosine phosphatase impliquée dans la régulation de la croissance et la différenciation cellulaire. Au niveau présynaptique, elle favorise la différenciation des synapses glutamatergiques (Kwon *et al.*, 2010) et interagit avec Slitrk3 (*SLIT and NTRK-like protein 3*), une protéine d'adhésion post-synaptique, pour réguler le développement des synapses GABAergiques (Takahashi *et al.*, 2012).

Une méta-analyse de ces deux GWAS a été réalisée (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative and OCD Collaborative Genetics Association Studies, 2018), regroupant ainsi un total de 2688 patients d'origine européenne et 7037 sujets contrôles issus de la même population. A son issue, aucun SNP ne fut mis en évidence comme associé au TOC au seuil de significativité pangénomique.

Enfin, la troisième GWAS (den Braber *et al.*, 2016) inclut 6931 sujets issus du registre national néerlandais des jumeaux. Plutôt que de se baser sur un diagnostic catégoriel (présence ou absence d'un TOC), cette étude se reposa sur une mesure quantitative de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez chacun des sujets inclus. Elle permit de mettre en évidence l'association au TOC d'un SNP du gène MEF2BNB (*MEF2B neighbor*) au seuil de significativité pangénomique. La réalisation secondaire d'une analyse basée sur les gènes, regroupant 2644694 SNP reliés à 22759 gènes au total, identifia 4 gènes significativement associés au TOC et se trouvant sur la même région chromosomique (19p13.11) : RFXANK (*regulatory factor X-associated ankyrin-containing protein*), MEF2B (*myocyte enhancer factor 2B*), MEF2BNB et MEF2BNB-MEF2B (*MEF2BNB-MEF2B read through*). RFXANK code une protéine appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, jouant ainsi un

²⁵ Chaque SNP étant testé individuellement, le seuil de significativité pangénomique calculé était de $p < 5 \times 10^{-8}$.

rôle important dans le développement et le contrôle du système immunitaire. Bien que RFXANK n'ait jamais été associé au TOC jusque-là, plusieurs études ont pointé vers une altération du système immunitaire (da Rocha *et al.*, 2008) et des gènes le sous-tendant codant par exemple pour la cytokine pro-inflammatoire TNF α (Cappi *et al.*, 2012) ou le transporteur du glutamate EAAT3 (le glutamate est un immunomodulateur (Rotge *et al.*, 2010) ; ainsi une altération de son transport peut mener à une altération de la réponse immunitaire). Quant à MEF2B, il s'agit d'un gène codant une protéine de liaison à l'ADN régulant l'expression génique au sein du muscle lisse et en interaction étroite avec MEF2BNB et MEF2BNB-MEF2B qui assurent de même des fonctions régulatrices (den Braber *et al.*, 2016). Bien que le lien avec la physiopathologie du TOC ne soit pas évidente (notamment pour MEF2B), de par la concentration de ces gènes sur une même région chromosomique (19p13.11), il s'agirait plus de considérer celle-ci dans son ensemble comme un locus à risque pour le développement du TOC, plutôt que de se focaliser sur ces gènes individuellement (den Braber *et al.*, 2016). Ainsi il est probable que des gènes non encore soupçonnés et impliqués dans les processus physiopathologiques connus du TOC se trouvent au sein de cette région chromosomique.

5. Synthèse

Les différentes études passées en revue soutiennent l'implication de facteurs génétiques dans la pathogénèse du TOC. Les études de jumeaux vont dans le sens d'une origine polygénique du trouble confirmée par les GWAS ; mais démontrent aussi la part importante des facteurs environnementaux dans la genèse du trouble (Davis *et al.*, 2013). Cependant, les différentes études menées, notamment les GWAS, peinent à isoler le substrat génétique du TOC avec seule une GWAS arrivant à identifier quelques gènes associés au TOC mais dont l'imputabilité dans la genèse du trouble est questionnable ; et une analyse en réseau pointant vers le système glutamatergique mais reposant pour partie sur des études de faible qualité. En effet, les GWAS n'ont pas vocation à démontrer un lien causal entre un gène et un trouble mais une simple association donnant des pistes pour des recherches ultérieures plus spécifiques²⁶. De plus, ces nombreux échecs dans l'identification de l'origine génétique du TOC peuvent s'expliquer par un simple constat : l'analyse du TOC comme un trouble homogène alors que de plus en plus d'études démontrent sa nature hétérogène comme nous l'avons précédemment souligné. Tant que ces études ne prendront pas en considération l'hétérogénéité clinique du

²⁶ Comme on le dit souvent, association n'est pas forcément causalité.

TOC, ou mieux, ne s'intéresseront pas à une dimension d'intérêt pour le trouble en faisant fi des catégories diagnostiques, elles se heurteront toujours aux mêmes échecs.

II. Systèmes de neurotransmission et TOC

1. L'hypothèse sérotoninergique

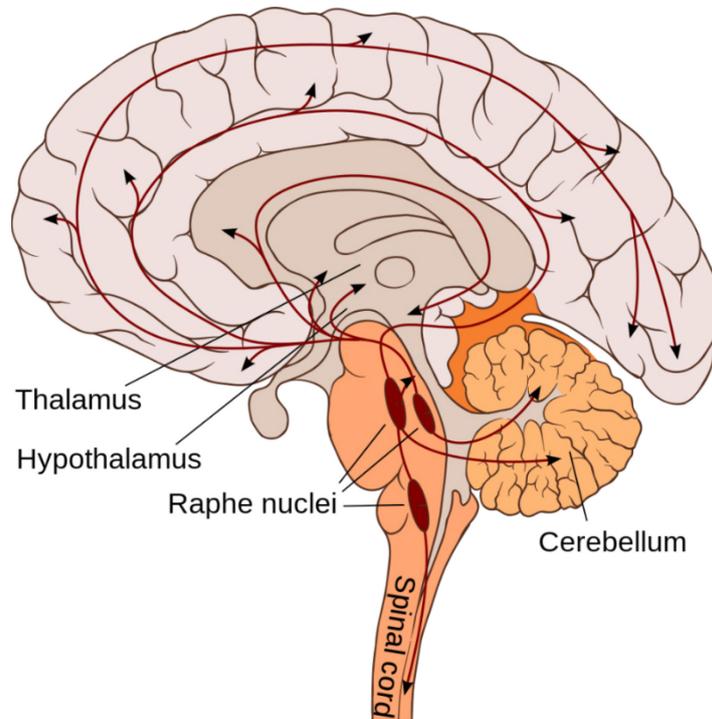


Figure 28 : Le système sérotoninergique (Jähnichen, 2010)

La sérotonine est une monoamine neuromodulatrice que l'on retrouve dans le système nerveux central mais aussi les plaquettes sanguines et le tractus gastro-intestinal. Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se situent dans les noyaux du raphé au niveau du tronc cérébral et se projettent vers l'ensemble des structures cortico-sous-corticales (Figure 28). La sérotonine joue un double rôle dans les réactions aux situations aversives : elle peut inhiber les réactions de combat ou de fuite médiées par la substance grise périaqueducale face à une menace ; tout en facilitant les manifestations anxieuses secondaires à l'anticipation de celle-ci sous-tendues par l'amygdale (Deakin & Graeff, 1991). Cette dissociation trouve un écho sur le plan clinique avec d'un côté les réactions médiées par la substance grise périaqueducale à une menace perçue et bien présente qui débouche sur une réponse émotionnelle appelée peur et qui se rapproche des troubles phobiques ; et de l'autre les réactions médiées par l'amygdale (entre autres) à une menace anticipée non encore présente qui débouche sur une réponse émotionnelle

appelée anxiété et qui se rapproche des troubles anxieux tel le trouble anxieux généralisé ou bien du TOC (Rigoli *et al.*, 2016).

Ainsi, devant l'implication de la sérotonine dans la régulation des réponses anxieuses et de peur et l'efficacité des ISRS dans le traitement du TOC, est née l'hypothèse d'une altération du système sérotoninergique dans ce trouble. Durant des dizaines d'années, les recherches sur la physiopathologie du TOC se sont donc focalisées sur ce système, avec malheureusement des résultats mitigés tant sur le plan génétique, comme nous l'avons précédemment vu, que neurophysiologique. Les premières études se sont attachées à mesurer des paramètres périphériques de la fonction sérotoninergique telles les concentrations plasmatique, intra-plaquettaire et cérébro-spinale en sérotonine et son métabolite (l'acide 5-hydroxyindoleacétique – 5-HIAA), l'activité du transporteur de la sérotonine et le nombre de sites de fixation du récepteur à la sérotonine 5-HT_{2A} au niveau plaquettaire (Bandelow *et al.*, 2017). Thorén *et al.* (1980) furent les premiers à montrer une décroissance des taux de 5-HIAA dans le liquide cérébro-spinal après un traitement par clomipramine, un antidépresseur tricyclique inhibant, entre autres, la recapture de la sérotonine. Devant cette observation, il fut logique de penser que les patients souffrant de TOC présentent des niveaux cérébro-spinaux plus élevés du métabolite à l'état basal²⁷ comparés aux sujets sains. Cependant cette hypothèse fut infirmée avec une absence de différence (Leckman *et al.*, 1995). Il en va de même avec les mesures des taux plasmatique et intra-plaquettaire de sérotonine, avec une absence de différence entre patients naïfs de tout traitement et sujets sains (Westenberg *et al.*, 2007). Quant à l'activité de recapture du transporteur de la sérotonine au niveau plaquettaire, elle s'avère altérée chez les patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement (Marazziti *et al.*, 1996 ; Sallee *et al.*, 1996) ; à l'inverse du nombre de sites de fixation au récepteur 5-HT_{2A}, qui ne diffère pas entre patients (toujours naïfs de tout traitement) et sujets sains (Delorme *et al.*, 2004).

La seule différence semble de fait résider au niveau du système de recapture de la sérotonine, avec toutefois une réserve sur l'interprétation de ce résultat. En effet, ces études s'étant penchées sur des marqueurs périphériques, notamment plaquettaires, le lien avec les paramètres correspondant au niveau neuronal n'est pas évident. C'est ainsi que des études plus récentes se sont attelées à étudier ces paramètres chez des patients naïfs de tout traitement, au

²⁷ Donc naïfs de tout traitement.

niveau du système nerveux central par le biais de la neuroimagerie par TEP (Tomographie par Emission de Positons) ou TEMP (Tomographie par Emission MonoPhotonique).

Celles se focalisant sur la densité du transporteur de la sérotonine se sont montrées inconsistantes (Maron *et al.*, 2012). Alors qu'une étude en TEP n'a pas révélé de modification de cette densité dans le TOC quelle que soit la région cérébrale considérée (Simpson *et al.*, 2003) ; d'autres au contraire ont révélé une réduction de cette densité au niveau du thalamus et du mésencéphale (Reimold *et al.*, 2007), du striatum ventral, de l'amygdale et de l'hypothalamus mais seulement pour le TOC à début tardif (Hesse *et al.*, 2011), et du cortex insulaire (Matsumoto *et al.*, 2010). Certaines études reposant sur la TEMP vont aussi dans le sens d'une réduction au niveau du mésencéphale et du tronc cérébral (Stengler-Wenzke *et al.*, 2004 ; Hasselbalch *et al.*, 2007), ainsi que du thalamus et de l'hypothalamus (Hesse *et al.*, 2005 ; Zitterl *et al.*, 2007). Cependant là aussi ces résultats sont contredits par d'autres études utilisant la même technique et ne révélant pas de différence (van der Wee *et al.*, 2004) ; ou bien en révélant mais dans le sens d'une plus grande densité du transporteur à la sérotonine dans le TOC (Pogarell *et al.*, 2003). Cette inconsistance peut s'expliquer par l'hétérogénéité clinique (au niveau tant de l'âge de début que du sous-type clinique ou bien encore des comorbidités psychiatriques) des cohortes étudiées qui s'avèrent de plus être de petite taille (une dizaine d'individus voire moins par groupe).

Les études qui se sont intéressées au récepteur 5-HT_{2A} ont principalement utilisé la TEP et font preuve de la même inconsistance. Adams *et al.* (2005) ont retrouvé une densité accrue de ce récepteur au niveau du noyau caudé tandis que Perani *et al.* (2008) ont fait état du résultat inverse au niveau des régions corticales frontale, pariétale et temporale. Cependant Simpson *et al.* (2011) n'ont pas réussi à confirmer ces résultats, avec une absence de différence quelle que soit la région cérébrale considérée.

Enfin, une étude en TEP s'est intéressée aux capacités de synthèse de la sérotonine via la mesure de l'absorption neuronale du tryptophane radiomarqué (Berney *et al.*, 2011) et à démontrer que les patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement présentent un taux de synthèse de la sérotonine accrue comparés aux sujets sains, ce au niveau de l'hippocampe droite et du gyrus temporal gauche ; ainsi que du noyau caudé quand ils ne considéraient que les sujets de sexe masculin.

L'ensemble de ces résultats, et surtout leur inconsistance, révèle la complexité de ce trouble qu'est le TOC et l'impossibilité de le réduire à la dysfonction d'un seul système de neurotransmission. L'argument premier qui fut source de ces recherches était l'efficacité des

ISRS dans le traitement du TOC. Or, sans que le système sérotoninergique ne soit altéré, agir sur celui-ci pourrait compenser des dysfonctions dans d'autres systèmes sous sa modulation et ainsi expliquer l'efficacité des ISRS. De plus, l'argument de l'efficacité de ces derniers est à tempérer quand on sait qu'environ un quart des patients souffrant de ce trouble ne répondent pas à ces molécules (Hirschtritt *et al.*, 2017). C'est ainsi que la recherche s'est orientée vers l'étude d'autres systèmes de neurotransmission qui pourraient avoir un rôle dans la pathogénèse du TOC, tels les systèmes dopaminergique et glutamatergique.

2. Au-delà de la sérotonine

a. Implication du système dopaminergique

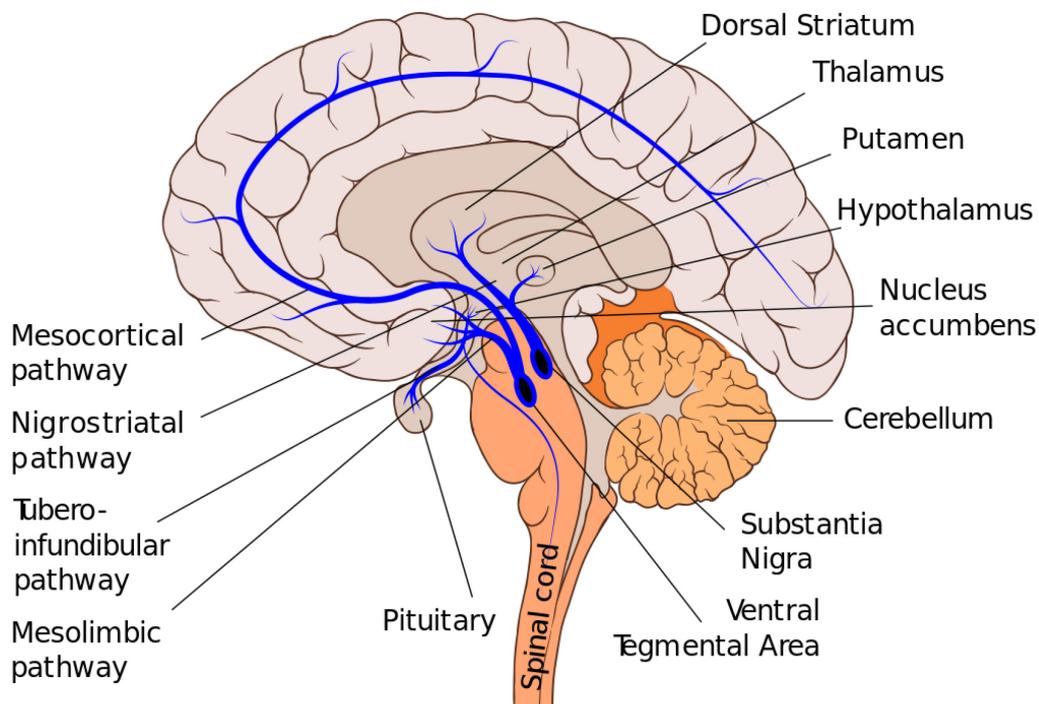


Figure 29 : Le système dopaminergique (Fvasconcellos, 2015)

La dopamine est une monoamine neuromodulatrice que l'on retrouve principalement au sein du système nerveux central mais qui assure aussi des fonctions au niveau artériel (vasodilatation), rénal (augmentation de la filtration glomérulaire) et digestif (réduction de la sécrétion de l'insuline au niveau pancréatique et modulation de la motilité intestinale), entre autres (Missale *et al.*, 1998 ; Rubí & Maechler, 2010). Au niveau cérébral, les neurones dopaminergiques sont majoritairement localisés au niveau de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire au sein du mésencéphale (Figure 29). Les neurones de l'aire tegmentale ventrale projettent vers les régions corticales préfrontales via la voie méso-corticale et vers le striatum

ventral (noyau accumbens, parties ventro-médiales du noyau caudé et du putamen et cellules striatales des tubercules olfactifs - Haber, 2011) via la voie mésolimbique. Les neurones de la substance noire quant à eux projettent vers le noyau caudé et le putamen (striatum dorsal) via la voie nigro-striée. La voie méso-corticale joue un rôle de régulation des fonctions exécutives (Leh *et al.*, 2010), tandis que la voie mésolimbique (qualifiée de circuit de la récompense) est impliquée dans le traitement des récompenses, le renforcement positif et la motivation entre autres (Arias-Carrión *et al.*, 2010). La voie nigro-striée est quant à elle un régulateur majeur des circuits moteurs (Tsui & Isacson, 2011).

L'activité du système dopaminergique est modulée par d'autres systèmes de neurotransmission dont le système sérotoninergique. En effet, les neurones dopaminergiques, tant de la substance noire que de l'aire tegmentale ventrale, reçoivent des afférences sérotoninergiques (Fuxe, 1965) exerçant une activité inhibitrice via les récepteurs 5-HT_{2C} (Esposito *et al.*, 2008) ou activatrice via les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1B} (O'Dell & Parsons, 2004 ; Esposito *et al.*, 2008). Au-delà de cette modulation directe via les récepteurs de la sérotonine se trouvant sur les neurones dopaminergiques, il existe aussi une compétition entre sérotonine et dopamine au niveau de leur recapture par le transporteur de la dopamine (Zhou *et al.*, 2002) pouvant ainsi entraîner une altération de la neurotransmission dopaminergique par défaut de relargage de la dopamine en cas d'excès de sérotonine au niveau de la fente synaptique, comme lors d'un traitement par ISRS (Zhou *et al.*, 2005).

L'interaction existante entre ces deux systèmes de neurotransmission est une des raisons de l'intérêt porté au système dopaminergique ; l'efficacité des ISRS pouvant reposer en partie sur celui-ci. D'autres arguments viennent à l'appui de son implication dans le TOC comme l'identification dès les années 60 de son rôle dans la genèse de comportements stéréotypés dans le cas de son dysfonctionnement (Randrup & Munkvad, 1967) ; ou bien encore la mise en évidence dès les années 80 de l'implication des régions striatales (à forte innervation dopaminergique) dans la physiopathologie du TOC, leur lésion entraînant l'émergence d'une symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Carmin *et al.*, 2002). L'efficacité chez environ 30 % des patients présentant un TOC résistant aux ISRS de stratégies de potentialisation reposant sur l'emploi d'anti-dopaminergiques que sont les antipsychotiques atypiques (Hirschtritt *et al.*, 2017) est aussi un argument en faveur de son implication²⁸ (Koo *et al.*, 2010).

²⁸ Il est toutefois nécessaire de préciser que ces molécules agissent aussi au niveau de certains récepteurs sérotoninergiques ; tempérant ainsi cette affirmation de par la possibilité d'une action thérapeutique médiée par ceux-ci.

Ainsi, à l'image des premières recherches menées sur le système sérotoninergique, des études se sont attelées à mesurer des marqueurs périphériques de ce système de neurotransmission. Les études s'étant focalisées sur la mesure de la concentration d'un métabolite de la dopamine, l'acide homovanillique, dans le liquide cérébro-spinal de patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement n'ont pas retrouvé de différence comparés aux sujets sains (Thorén *et al.*, 1980 ; Swedo *et al.*, 1992). Hollander *et al.* (1992) quant à eux retrouvèrent une décroissance de la concentration plasmatique de ce métabolite après administration de fenfluramine, un agoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, chez les seuls patients atteints de TOC. Marazziti *et al.* (1992) ont adopté une approche encore différente en mesurant l'activité plaquettaire d'une enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine, la sulfotransférase et ont montré une activité accrue de celle-ci chez les patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement qui serait indicatif d'un accroissement de l'activité dopaminergique.

L'ensemble de ces résultats, issus de surcroît de très peu d'études, ne permet pas de conclure à une dysfonction du système dopaminergique. De plus, comme vu pour la sérotonine, les marqueurs périphériques ne sont pas forcément de bons indicateurs de l'échelon neuronal. Des études en TEP et TEMP ont donc été menées chez des patients sans traitement pharmacologique en cours, avec des résultats mitigés obtenus sur de petites cohortes limitant leur fiabilité. En effet, alors que certaines études pointent vers une plus grande densité du transporteur de la dopamine au niveau striatal en TEMP (Kim *et al.*, 2003a ; van der Wee *et al.*, 2004) ; d'autres font état au contraire d'une absence de différence (Pogarell *et al.*, 2003), voire même d'une réduction de cette densité (Hesse *et al.*, 2005) en utilisant la même technique. Sawle *et al.* (1991) ont quant à eux mesuré le taux d'absorption de la dopamine au niveau striatal en TEP, avec l'idée qu'une faible absorption serait le reflet d'une réduction du nombre de neurones dopaminergiques striataux. Cependant ils ne retrouvèrent pas de différence entre patients souffrant de TOC et sujets sains. Enfin, certaines études se sont concentrées sur la mesure de la densité striatale des récepteurs à la dopamine avec une réduction de cette densité pour les récepteurs D1 en TEP (Olver *et al.*, 2009) et D2 tant en TEMP (Denys *et al.*, 2004), qu'en TEP (Perani *et al.*, 2008) chez les patients souffrant de TOC. Cette réduction dans la densité de ces deux récepteurs serait le reflet d'une hyperactivité du système dopaminergique entraînant une régulation à la baisse par endocytose de ces récepteurs (Westenberg *et al.*, 2007).

Similaire au constat porté sur l'étude du système sérotoninergique, nous nous retrouvons avec des résultats inconsistants qui ne permettent de conclure quant à l'implication du système

dopaminergique dans la physiopathologie du TOC. Les études portant sur les récepteurs à la dopamine iraient dans le sens de cette implication mais malheureusement d'important biais méthodologiques tempèrent ces résultats tant au niveau des radiotraceurs utilisés, qui n'ont pour certains qu'une sélectivité toute relative pour les récepteurs étudiés (Videbaek *et al.*, 2000), qu'au niveau de la taille des cohortes étudiées qui est encore une fois faible, ne dépassant jamais la dizaine de sujets par groupe et avec un profil clinique hétérogène. Ajouté à cela le fait qu'il n'y a pas eu, comme vu précédemment, de mise en évidence de gènes impliqués dans le système dopaminergique dans les études en génétique (hormis des polymorphismes de la COMT et de la MAO-A mais chez les seuls patients de sexe masculin), l'hypothèse d'une dysfonction du système dopaminergique dans le TOC nécessite encore des recherches plus poussées et de meilleures qualités. Considérant de plus la forte proportion de patients ne répondant ni aux traitements sérotoninergiques, ni aux stratégies d'augmentation par anti-dopaminergique, se pose la question de l'implication d'un autre système dans la physiopathologie du TOC.

b. Importance du système glutamatergique

Le glutamate est un acide aminé représentant le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Contrairement aux monoamines contenues dans un nombre limité de neurones localisés essentiellement au niveau du tronc cérébral et du mésencéphale et assurant un rôle de neuromodulation en projetant dans l'ensemble des structures cortico-sous-corticales ; les neurones glutamatergiques se retrouvent dans l'ensemble du cerveau et sont constitutifs des différents circuits cérébraux (Figure 30). Support de la transmission de l'information entre deux neurones et sous-tendant des processus cruciaux tels la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémorisation (Javitt *et al.*, 2011), le glutamate se lie à des récepteurs ionotropes (constitués d'un canal ionique transmembranaire assurant la genèse du potentiel d'action) que sont les récepteurs NMDA (N-méthyl-d-aspartate), AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate) et kaïnate ; mais aussi métabotropes (couplés à une protéine G et assurant une activité de modulation des récepteurs ionotropes et du relargage du glutamate entre autres) que sont les récepteurs mGluR dont il existe 8 types. Le glutamate est purgé de la fente synaptique par un groupe de transporteurs nommé EAAT (*Excitatory Amino Acid Transporters*) dont les deux premiers types (EAAT1 et EAAT2) sont exprimés au niveau des astrocytes et le dernier (EAAT3) au niveau neuronal.

Comme nous le verrons plus en détail au chapitre suivant, le TOC se caractérise par une dysfonction de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale avec hyperactivation de ses

composantes corticales et striatales (Saxena & Rauch, 2000). Or le glutamate est le principal neurotransmetteur de ce circuit (Parent & Hazrati, 1995a). De plus, comme vu précédemment, les études menées sur la génétique du TOC pointent avec consistance vers l'implication de gènes sous-tendant le système glutamatergique ; au premier rang desquels SLC1A1 (Shugart *et al.*, 2009) codant pour le transporteur du glutamate EAAT3 et GRIN2B (Kohlrausch *et al.*, 2016) codant pour la sous-unité NR_{2B} du récepteur NMDA. C'est ainsi qu'un nombre croissant d'études s'est intéressé à la fonction glutamatergique dans le TOC ; ce d'autant plus que de récentes recherches cliniques tendent à montrer l'efficacité des traitements anti-glutamatergiques (et plus précisément les antagonistes des récepteurs NMDA) dans la prise en charge pharmacologique du TOC (Marinova *et al.*, 2017).

Key Glutamate Pathways

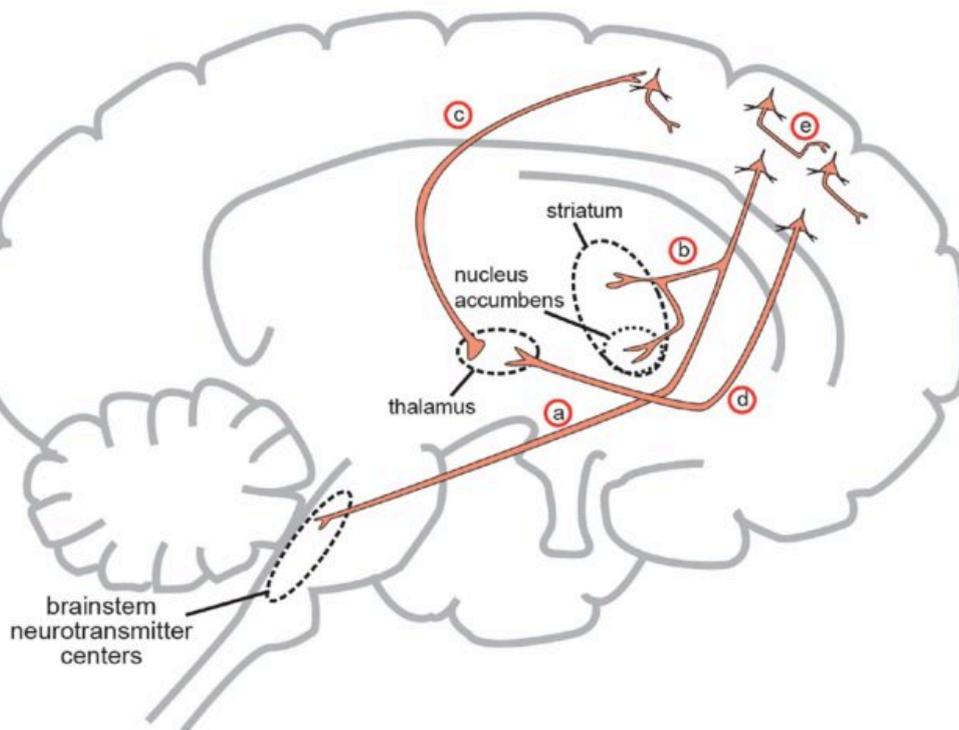


Figure 30 : Cinq principales voies de transmission glutamatergique (Schwartz *et al.*, 2012)

- a)** Voie de projection allant du cortex vers le tronc cérébral et constituée des neurones pyramidaux situés dans le cortex préfrontal et se projetant vers les centres de projection des autres systèmes de neurotransmission (noyaux du raphé, locus coeruleus, aire tegmentale ventrale et substance noire) pour les réguler.
- b)** Voie de projection cortico-striatale faisant partie de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale.
- c)** Voie de projection thalamo-corticale constituant la portion terminale de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale et innervant les neurones pyramidaux corticaux.
- d)** Voie de projection cortico-thalamique.
- e)** Voie de projection cortico-corticale assurant la communication entre les neurones pyramidaux corticaux.

Deux études reposant sur la mesure de la concentration du glutamate au niveau du liquide cébrospinal prélevé chez des patients naïfs de tout traitement ont retrouvé une élévation de celle-ci dans un sous-groupe de patients souffrant de TOC comparés aux sujets

sains (Chakrabarty *et al.*, 2005 ; Bhattacharyya *et al.*, 2009). Bien qu'étayant l'hypothèse d'une dysfonction glutamatergique dans le TOC, le fait que seule une partie des patients présentaient cette élévation et que cette dernière ne nous informe pas sur sa source (globale ou spécifique à une région cérébrale) tempèrent ce résultat ; une activité cérébrale accrue pouvant de plus mener à une telle élévation sans qu'il n'y ait altération spécifique du système glutamatergique *per se* (Pittenger, 2015). Pour pallier à ces limitations, des études furent menées en spectroscopie par résonance magnétique (spectro-IRM) dans le but de mesurer *in situ* la concentration cérébrale en glutamate. Ainsi, bien que certaines études retrouvèrent un taux de glutamate abaissé chez les patients souffrant de TOC²⁹ au niveau du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal ventromédian et du thalamus (Brennan *et al.*, 2013 ; Hazari *et al.*, 2019), ainsi qu'un taux accru au niveau striatal et du cortex orbitofrontal (Brennan *et al.*, 2013) ; la très grande majorité des études menées ne retrouvèrent pas de différence (Figure 31) entre patients (sans traitement en cours) et sujets sains quelle que soit la région cérébrale d'intérêt (Brennan *et al.*, 2013 ; Hazari *et al.*, 2019).

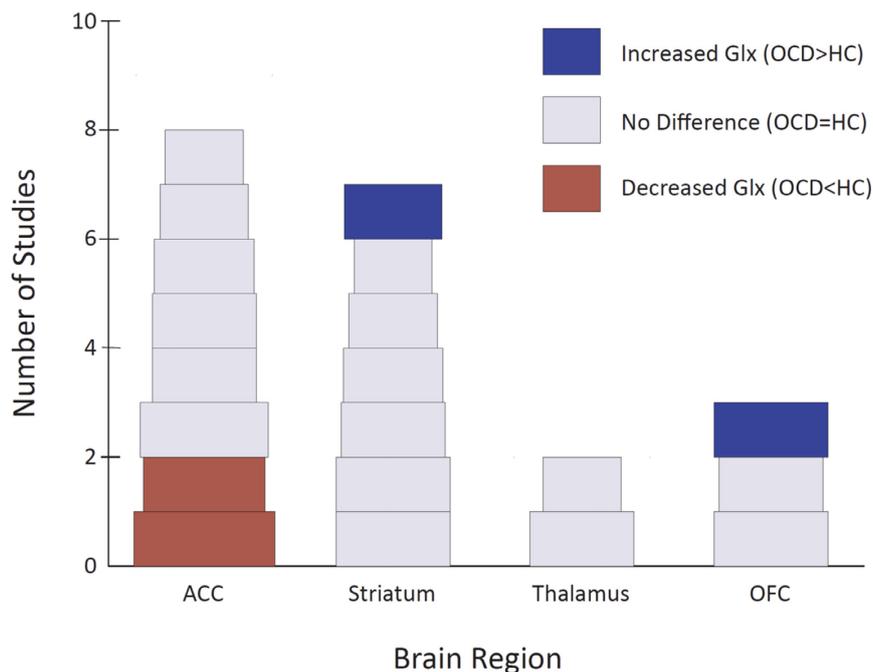


Figure 31 : Synthèse des résultats obtenus en spectro-IRM (Brennan *et al.*, 2013)

La largeur de chaque bloc est proportionnelle à la racine carrée de l'effectif total (patients + sujets sains). ACC = cortex cingulaire antérieur ; OFC = cortex orbitofrontal ; Glx = glutamate ; OCD = TOC ; HC = sujets sains.

Ces résultats inconsistants sont à mettre sur le compte des mêmes problèmes précédemment identifiés, à savoir de faibles effectifs inclus, une hétérogénéité clinique et, plus

²⁹ En l'absence de tout traitement pharmacologique en cours.

spécifiquement à ce genre d'étude, des faiblesses technologiques telle l'utilisation de faibles champs magnétiques (moins de 3 Tesla) incapables de distinguer avec précision le signal du glutamate qui recouvre le signal d'autres molécules comme le GABA (Brennan *et al.*, 2013). De plus cette technique permet une mesure du glutamate cérébral sans toutefois pouvoir distinguer entre le glutamate extra et intra-cellulaire.

Ainsi, bien qu'il existe des arguments en faveur d'une dysfonction glutamatergique dans le TOC, notamment du côté des études menées en génétique, les études tentant d'évaluer directement la fonction glutamatergique chez l'humain ne permettent pas encore de conforter cette hypothèse sans ambiguïté. Cependant des études plus fondamentales menées chez l'animal apportent des résultats en faveur d'une telle dysfonction comme nous le verrons au chapitre C.II.3.a (page 103), avec des modèles animaux de comportements compulsifs reposant sur une altération spécifique du système glutamatergique, au premier rang desquels les souris Sapap3 KO (Kariuki-Nyuthe *et al.*, 2014).

III. TOC et réseaux neuronaux

1. Une atteinte commune : la boucle cortico-striato-thalamo-corticale

Penney & Young (1983) furent les premiers à décrire l'implication de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) dans le contrôle moteur et ses troubles. Ils décrivent plus spécifiquement le rôle central des structures striatales au sein de ce circuit dans la sélection des programmes moteurs. Des travaux ultérieurs mirent en évidence l'existence de boucles parallèles (Figure 32) liant les régions fronto-corticales aux structures sous-corticales (Alexander *et al.*, 1986) ; chacune ayant une fonction propre dans le contrôle moteur ou cognitif (Tekin & Cummings, 2002). Comme l'ont synthétisé Ting & Feng (2008) dans leur revue, au sein de ces boucles, les neurones corticaux pyramidaux se projettent vers le striatum pour former des synapses glutamatergiques excitatrices avec les neurones épineux striataux de taille moyenne (MSN pour *medium spiny neuron*). Ces derniers envoient à leur tour des projections GABAergiques inhibitrices vers le globus pallidus interne (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNr), deux voies de sortie majeures des ganglions de la base projetant des efférences GABAergiques inhibitrices vers le thalamus ; ce via deux circuits distincts : la voie directe et la voie indirecte. La voie directe est constituée des projections vers le complexe GPi/SNr des MSN exprimant les récepteurs dopaminergiques D1 ; alors que la voie indirecte est constituée des projections vers le globus pallidus externe (GPe) des MSN exprimant le récepteur

dopaminergique D2. Cette dernière voie se termine au niveau du GPi/SNr en passant par la voie longue constituée du noyau subthalamique (NST) ou par la voie courte qui court-circuite ce dernier. Quant à la voie hyperdirecte, elle est constituée de projections glutamatergiques de neurones pyramidaux corticaux allant vers le NST pour donc former une liaison directe cortico-subthalamique.

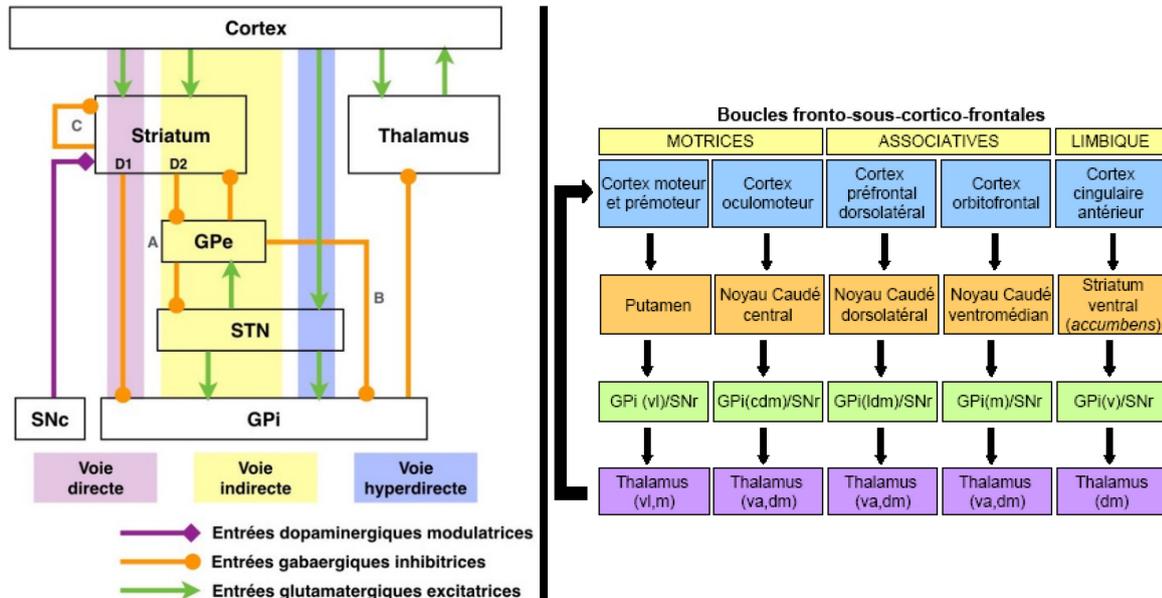


Figure 32 : Les boucles cortico-striato-thalamo-corticales

Gauche : Organisation générale avec les 3 voies directe, indirecte et hyperdirecte (Héricé, 2016)

GPe/i = globus pallidus externe/interne – STN = noyau subthalamique

Snc = substantia nigra pars compacta

A = voie indirecte longue (cortex → striatum → GPe → STN → GPi)

B = voie indirecte courte (cortex → striatum → GPe → GPi)

C = projection inhibitrice du striatum vers lui-même symbolisant les inhibitions latérales présentes dans cette région

Droite : Les 5 boucles parallèles constituant le circuit CSTC (Boulenger, 2006)

cdm = dorsomédian caudal – dm = dorsomédian – ldm = dorsomédian latéral

m = médian – v = ventral – va = ventro-antérieur – vl = ventro-latéral

Comme le postule le modèle dit "du frein et de l'accélérateur" (Graybiel, 2000), le thalamus est inhibé par le GPi qui est lui-même inhibé par la voie directe, facilitant ainsi l'action ; ou activé par la voie indirecte, inhibant ainsi l'action. De fait, seul l'équilibre entre ces deux systèmes permet une sélection optimale de l'action à entreprendre. Bien que simpliste et ne prenant pas en compte la voie hyperdirecte (dont les implications seront discutées ultérieurement), ce modèle fournit un cadre théorique pertinent pour comprendre l'implication d'une dysfonction de la boucle CSTC dans le TOC. En effet, plus d'une décennie d'études ont pointé vers des altérations des différentes structures constituant ce circuit, tant au niveau structurel que fonctionnel comme nous allons le voir.

a. Altérations fonctionnelles

Dès les années 80, des études reposant sur l'analyse de l'activité métabolique cérébrale en TEP et TEMP ont montré des activations anormales³⁰ des différentes structures composant la boucle CSTC ; notamment au niveau des cortex orbitofrontal (COF) et cingulaire antérieur (CCA), du noyau caudé et du thalamus (Nakao *et al.*, 2014). Une méta-analyse de 13 de ces études a permis de confirmer ces altérations fonctionnelles seulement au niveau du COF et de la tête du noyau caudé (Whiteside *et al.*, 2004). Une autre méta-analyse plus récente s'est focalisée sur ce même type d'étude (14 incluses) mais en s'intéressant cette fois au changement dans le métabolisme cérébral après traitement pour retrouver une normalisation des COF, noyau caudé et thalamus après rémission du TOC (van der Straten *et al.*, 2017).

Ces premiers résultats en imagerie métabolique pointant vers une dysfonction de la boucle CSTC, et plus précisément de sa composante orbitofrontale identifiée comme la "boucle du TOC" (Saxena *et al.*, 1998), se sont vus confirmés par des études plus récentes en IRM fonctionnelle (IRMf) ; mais surtout complétés avec l'identification de structures extérieures à cette boucle. En effet, dans une méta-analyse de 15 études en IRMf réalisée par Menzies *et al.* (2008), le TOC fut associé, en sus des structures précédemment identifiées, à des altérations au niveau des cortex frontal latéral, cingulaire, occipital, pariétal, et du cervelet. Cependant cette méta-analyse n'indique pas le sens des altérations (hyper ou hypoactivation ?) et a inclus des études hétérogènes reposant tant sur un paradigme de provocation de symptômes que des tâches d'évaluation cognitive, limitant ainsi son interprétation. Une deuxième méta-analyse menée par Rotge *et al.* (2008) a quant à elle inclus 4 études en IRMf et 4 autres en TEP reposant seulement sur une tâche de provocation de symptômes, et a retrouvé des hyperactivations au niveau des régions corticales et sous-corticales des boucles orbitofrontale et cingulaire antérieure ; mais aussi au niveau du réseau frontopariétal dorsal comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), le précuneus et le gyrus temporal supérieur gauche. Plus récemment, trois études utilisant un paradigme de provocation de symptômes ont également pu souligner l'implication de l'amygdale dans la médiation de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Cardoner *et al.*, 2011 ; Via *et al.*, 2014 ; Simon *et al.*, 2014). Cette implication amygdalienne a pu être confirmée par une méta-analyse de 25 études en IRMf/TEP utilisant des paradigmes de présentation de stimuli émotionnels et démontrant une hyperactivation bilatérale de l'amygdale (en sus des structures classiquement mises en évidence) chez les patients souffrant de TOC

³⁰ Hyperactivation le plus souvent mais l'inverse a pu être observé.

(Thorsen *et al.*, 2018). Ces résultats pointent ainsi vers l'implication d'un réseau cérébral plus large que la seule boucle orbitofronto-striatale.

Cette observation de l'atteinte d'un réseau plus large frontopariétal est étayée par les études de connectivité fonctionnelle basées sur l'IRMf de repos. En effet, une méta-analyse incluant 18 études de ce type, représentant un total de 541 patients et 572 sujets sains (Gürsel *et al.*, 2018), a révélé une hypo-connectivité dans le TOC au sein des réseaux frontopariétal³¹ et de saillance³² ; ainsi qu'une dysconnectivité générale au sein du réseau du mode par défaut³³. Cette méta-analyse a de plus révélé une hypo-connectivité inter-réseau, notamment entre le frontopariétal et le réseau du mode par défaut ; le frontopariétal et le réseau de saillance ; et les réseaux de saillance et du mode par défaut chez les patients souffrant de TOC. Enfin, une toute récente étude (Xu *et al.*, 2019) pointe vers une hypo-connectivité entre le cervelet et les réseaux cérébraux impliqués dans le contrôle exécutif et les processus émotionnels dans le TOC.

b. Altérations structurelles

Se basant sur les résultats obtenus en imagerie fonctionnelle, les premières études IRM se sont focalisées sur les structures précédemment identifiées en se basant sur des régions d'intérêt (ROI). Une méta-analyse de 14 de ces études (Rotge *et al.*, 2009a) retrouva ainsi une réduction du volume des cortex cingulaire antérieur gauche et orbitofrontaux ; ainsi qu'une augmentation bilatérale du volume du thalamus chez les patients souffrant de TOC. Bien que confirmant l'implication des boucles orbitofrontale et cingulaire antérieure dans la pathogénèse du TOC, ces études ont cependant une limitation majeure reposant sur la sélection a priori des régions cérébrales impliquées dans le TOC. Ainsi elles ne permettent pas l'identification d'autres structures potentiellement impliquées dans le trouble.

C'est ainsi que plus récemment des études en "cerveau entier" (VBM pour *voxel-based morphometry* et VBCT pour *voxel-based cortical thickness*) ont émergé ; confirmant et complétant les résultats précédents. En effet, cinq méta-analyses d'études en VBM ont retrouvé dans le TOC une réduction bilatérale de la substance grise au niveau du CCA et du COF (Radua

³¹ Hypo-connectivité centrée sur le CPFDL.

³² Hypo-connectivité centrée sur le gyrus supramarginal ; le striatum dorsal et les cortex insulaire antérieur et cingulaire antérieur dorsal en constituant les nœuds principaux.

³³ Constitué des lobe temporal médian, cortex préfrontal médian, cortex cingulaire postérieur, précuneus et régions avoisinantes du cortex pariétal.

& Mataix-Cols, 2009 ; Rotge *et al.*, 2009b ; de Wit *et al.*, 2014 ; Norman *et al.*, 2016) ; mais aussi du CPFDL (Norman *et al.*, 2016) et de l'hippocampe (Boedhoe *et al.*, 2017a). A contrario, elles retrouvèrent aussi une augmentation bilatérale de la substance grise au niveau du noyau caudé (Radua & Mataix-Cols, 2009 ; Norman *et al.*, 2016), du putamen (Rotge *et al.*, 2009b ; Norman *et al.*, 2016) et du pallidum (Norman *et al.*, 2016 ; Boedhoe *et al.*, 2017a) ; mais aussi du cervelet (de Wit *et al.*, 2014 ; Norman *et al.*, 2016), de l'amygdale (Norman *et al.*, 2016) et de l'insula (Norman *et al.*, 2016). Des différences ont aussi été retrouvées au niveau du cortex pariétal mais avec des inconsistances entre méta-analyses, une retrouvant une augmentation du volume de la substance grise (Radua & Mataix-Cols, 2009), alors qu'une autre non (Rotge *et al.*, 2009b). Concernant les études en VBCT, une méga-analyse³⁴ réunissant 1905 patients et 1760 sujets sains, retrouva une surface corticale diminuée au niveau du cortex temporal et un amincissement cortical au niveau du cortex pariétal inférieur chez les patients souffrant de TOC (Boedhoe *et al.*, 2017b). Une deuxième méga-analyse réunissant 412 patients et 368 sujets sains (Fouche *et al.*, 2017) retrouva des résultats similaires avec un amincissement cortical au niveau des cortex temporal et pariétal ; mais aussi du CPFDL droit, du cortex cingulaire postérieur gauche et des deux hippocampes.

On voit donc que les altérations structurelles dans le TOC, tout comme les altérations fonctionnelles, ne se limitent pas aux seules boucles CSTC mais touchent un réseau bien plus large. Les études de tractographie reposant sur l'imagerie par tenseur de diffusion³⁵ vont dans ce sens. En effet, une récente méta-analyse (Piras *et al.*, 2013) a révélé des altérations des faisceaux de substance blanche dans le TOC au sein du CCA et du COF ; mais aussi au sein des faisceaux reliant le cortex préfrontal aux cortex associatifs pariétal et occipital ; et du corps calleux avec une connectivité réduite au niveau du rostrum et accrue au niveau du genou. Dans leur revue de la littérature, Hazari *et al.* (2019) ont identifié des études pointant aussi des altérations des fibres de substance blanche au sein du cingulum (faisceau de fibres reliant le gyrus cingulaire au complexe hippocampique) droit, du forceps frontal (connectant les lobes frontaux) du corps calleux, du faisceau unciné reliant les lobes préfrontal et temporal antérieur, du striatum gauche, du lobe pariétal gauche et de l'insula gauche.

³⁴ Contrairement à une méta-analyse, une méga-analyse procède à une réanalyse de données brutes issues de plusieurs études recompilées en un seul jeu de données.

³⁵ Technique IRM permettant l'analyse des faisceaux de substance blanche par mesure de l'anisotropie fractionnelle ; une réduction de celle-ci signifiant une altération des faisceaux étudiés.

c. Synthèse

L'ensemble de ces résultats confirme donc le rôle central dans la physiopathologie du TOC de la boucle orbitofronto-striatale et de ses connections aux structures limbiques tel le CCA et l'amygdale.

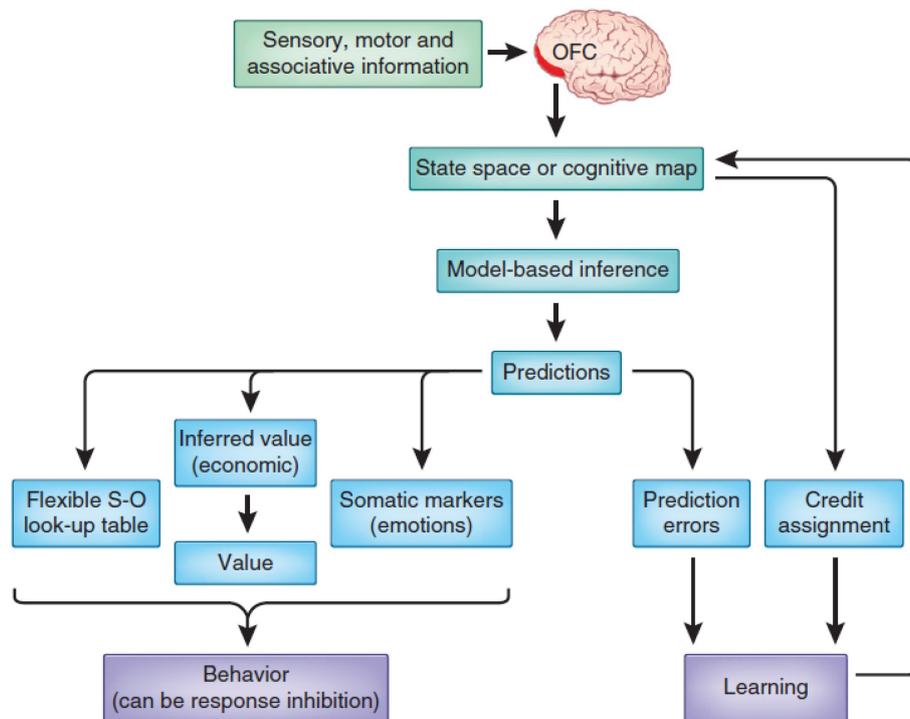


Figure 33 : Les différentes fonctions sous-tendues par le COF (Stalnaker *et al.*, 2015)

Le COF est une structure clé dans l'adaptation flexible des comportements dirigés vers un but. Comme le précisent Stalnaker *et al.* (2015), il contribue à la genèse d'une carte cognitive³⁶ sous-tendant elle-même diverses fonctions de prédictions nécessaires à l'adaptation comportementale (Figure 33) ; allant du traitement de la valeur d'un stimulus et des conséquences (tant "économiques" qu'émotionnelles) d'un choix, à la prédiction des erreurs et l'attribution de crédit³⁷. Le CCA (dans sa composante dorsale) est quant à lui responsable (entre autres) du monitoring de l'action, de la détection des conflits cognitifs/erreurs, mais aussi du contrôle de la peur/anxiété (Heilbronner & Hayden, 2016). L'amygdale enfin est une structure clé dans la gestion des émotions et plus spécifiquement de l'anxiété et de la peur (Janak & Tye, 2015). On voit ainsi comment une atteinte de ces différentes structures peut mener aux

³⁶ Représentation mentale de l'ensemble des règles régissant un problème donné.

³⁷ Qui peut se résumer par la question "quelle action dans la série effectuée a mené à cette conséquence ?"

différents symptômes du TOC : altération des comportements dirigés vers un but (COF), doute pathologique (CCA, cf. Pitman) et réponse émotionnelle pathologique (amygdale).

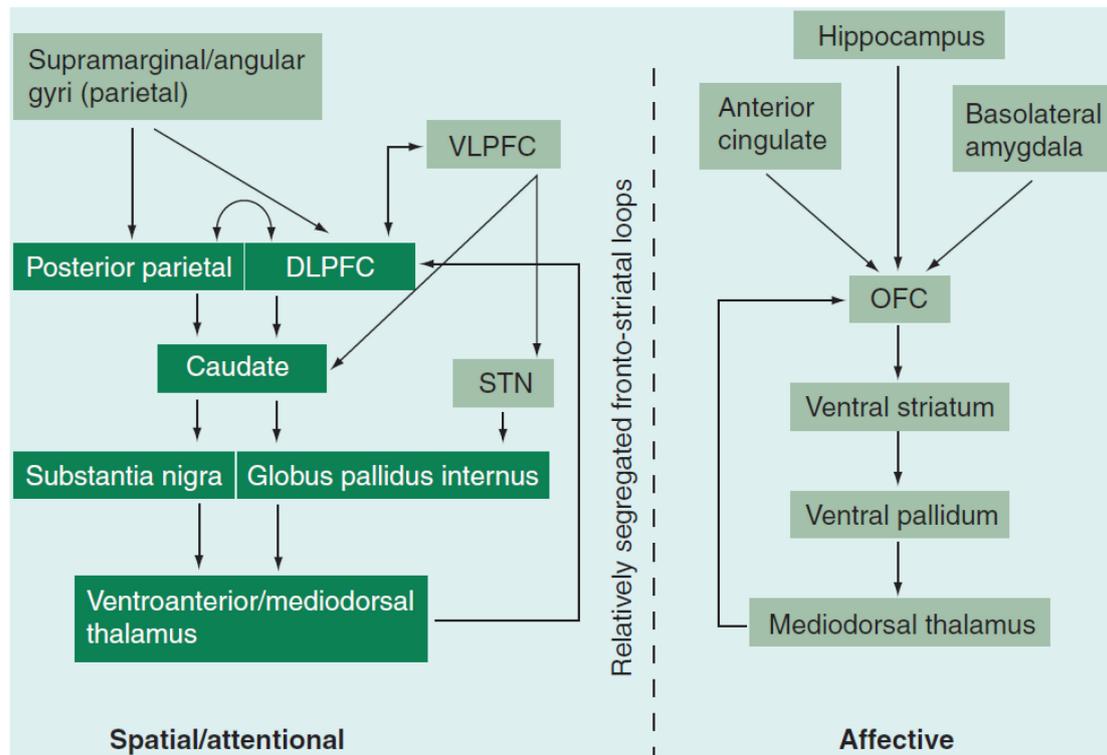


Figure 34 : Synthèse des structures impliquées dans le TOC (Chamberlain & Menzies, 2009)

Cependant, ces résultats amènent aussi à considérer d'autres structures cérébrales au premier rang desquelles le réseau frontopariétal incluant notamment le CPFDL et ses connexions striatales (Figure 34). Ce réseau sous-tend les fonctions exécutives et par extension les comportements dirigés vers un but (Marek & Dosenbach, 2018). Il est de surcroît en interaction constante avec au moins deux autres réseaux que sont les réseaux du mode par défaut et de saillance. Tandis que le réseau du mode par défaut est le support des processus mentaux en jeu en l'absence de focalisation sur le monde extérieur (penser au passé ou à l'avenir par exemple ; on parle d'errance mentale – Buckner *et al.*, 2008) ; le réseau de saillance assure la transition entre ce dernier et le réseau frontopariétal en cas de détection d'un stimulus environnemental pertinent pour s'y focaliser et potentiellement agir (Peters *et al.*, 2016). Ainsi, les différentes altérations rapportées au sein et entre ces réseaux iraient dans le sens d'une difficulté à défocaliser l'attention du "monde intérieur" (les pensées obsessionnelles) au profit d'une adaptation des comportements aux sollicitations de l'environnement, ce qui serait cohérent avec la phénoménologie du TOC ; les patients ayant des difficultés à s'extraire de leurs pensées obsessionnelles pour adapter leur comportement aux demandes de l'environnement (Gürsel *et al.*, 2018).

Enfin, les différentes études tant structurelles que fonctionnelles montrent une implication du cervelet dans la physiopathologie du TOC. Considérant de plus son implication dans l'ensemble des fonctions cognitives de haut niveau (Buckner, 2013), certains auteurs commencent enfin à l'intégrer dans les différents modèles physiopathologiques du TOC en identifiant son rôle dans l'inhibition de l'action en cours lors d'un changement des conditions environnementales en ajustant l'activité préfrontale ; favorisant ainsi un contrôle comportemental flexible (Miquel *et al.*, 2019). Ainsi, sa dysfonction contribuerait au manque de flexibilité comportementale constatée dans le TOC.

2. Des spécificités en fonction du sous-type clinique

Bien qu'il paraisse clair que le TOC soit sous-tendu par des altérations touchant principalement les boucles orbitofronto- et frontopariéto-striatales ; d'autres structures tels le cervelet ou l'insula ont aussi pu être pointées par certaines méta-analyses. La divergence au niveau des résultats des différentes méta-analyses quant à ces structures hors boucles CSTC peut s'expliquer par l'inclusion dans ces études de cohortes hétérogènes sur le plan clinique, avec une fois encore la non considération des différents profils symptomatologiques. C'est ainsi que des études se sont attelées à différencier les sous-types cliniques du TOC dans l'étude de ses bases cérébrales ; permettant ainsi la mise en évidence d'altérations structurelles et fonctionnelles spécifiques à certains d'entre eux.

Sur le plan structurel, une première méga-analyse en VBM réunissant 412 patients et 368 sujets sains issus de l'*International OCD Brain Imaging Consortium* (de Wit *et al.*, 2014) a retrouvé une augmentation du volume de la substance grise au niveau du cortex temporal moyen avec la dimension "sexuelle/religieuse". La dimension "vérification" était quant à elle associée à une augmentation de ce volume au niveau du gyrus lingual et une réduction au niveau du lobe pariétal supérieur ; avec la dimension "ordre/symétrie" associée à une réduction de volume au niveau du gyrus fusiforme. Une deuxième méga-analyse en VBCT reposant sur le même jeu de données (Fouche *et al.*, 2017) compléta ces résultats en retrouvant un épaississement cortical au niveau du COF gauche associé à la dimension "lavage/contamination" ; du COF droit, du cortex cingulaire gauche et du cortex pariétal droit associé à la dimension "sexuelle/religieuse" ; du cortex occipital droit associé à la dimension "vérification" ; de l'insula gauche et des gyrus lingual, précentral et post-central associé à la dimension "ordre/symétrie". Concernant les résultats en tractographie, une étude récente incluant 20 patients et 30 sujets sains (Yagi *et al.*, 2017) a révélé une altération des faisceaux

de substance blanche³⁸ au niveau du gyrus frontal inférieur gauche et du gyrus temporal moyen spécifique à la dimension "vérification". La dimension "ordre/symétrie" fut aussi spécifiquement associée à une altération des faisceaux de substance blanche au niveau du précunéus droit. Une autre étude récente incluant 30 patients naïfs de tout traitement et 34 sujets sains (Kim *et al.*, 2015b) s'est attachée à analyser conjointement les substances grise et blanche et a montré des altérations du réseau de fibres à proximité du putamen gauche, du thalamus gauche et du noyau caudé droit, ainsi que des radiations thalamiques antérieures spécifiques à la dimension "vérification".

Sur le plan fonctionnel, des différences d'activation cérébrale en IRMf ont été rapportées via l'utilisation d'un paradigme de provocation de symptômes (Mataix-Cols *et al.*, 2004) avec la dimension "vérification" associée à une activation accrue du putamen, thalamus et des régions corticales dorsales ; et la dimension "lavage/contamination" associée à une activation accrue du cortex préfrontal ventromédian et du noyau caudé. Une étude plus récente utilisant un même paradigme (Murayama *et al.*, 2013) montra quant à elle une hypoactivation du noyau caudé gauche et du CCA gauche chez les patients "vérificateurs" ; ainsi qu'une hyperactivation du lobe postérieur du cervelet droit, du cortex cingulaire postérieur droit, du gyrus frontal médian droit, du gyrus temporal moyen gauche et du gyrus occipital inférieur gauche chez les patients "laveurs". Toujours avec ce même paradigme, une troisième étude (Via *et al.*, 2014) trouva une association entre l'hyperactivation amygdalienne et les dimensions "vérification" et "sexuelle/religieuse". On peut ainsi remarquer une certaine inconsistance entre ces trois études qui peut s'expliquer notamment par la faible taille des cohortes analysées (une dizaine par groupe). Concernant les études en connectivité fonctionnelle prenant en compte les différentes dimensions du TOC, elles sont encore trop rares pour en tirer des conclusions. On peut néanmoins citer l'étude d'Harrison *et al.* (2013) qui, en se basant sur des données d'IRMf au repos acquises auprès de 74 patients et 74 sujets sains appariés, trouva une dysconnectivité spécifique à la dimension "vérification" entre le striatum ventral, l'amygdale et le cortex frontal ventromédian ; ainsi qu'une dysconnectivité spécifique à la dimension "sexuelle/religieuse" entre le striatum ventral et l'insula.

Ainsi, il s'avère qu'encore trop peu d'études considèrent les différents sous-types cliniques du TOC dans l'analyse de ses bases cérébrales ; ce non sans faiblesse méthodologique

³⁸ Réduction de l'anisotropie fractionnelle.

GABAergiques du GPe et en envoyant des projections excitatrices glutamatergiques à la fois vers le GPe et le GPi/SNr. Il reçoit de plus des afférences glutamatergiques de neurones pyramidaux corticaux constituant une liaison directe cortico-subthalamique appelée voie hyperdirecte (Nambu *et al.*, 2002). Il est à noter qu'il reçoit aussi des afférences des noyaux parafasciculaire et centromédian du thalamus (glutamatergique), de la substantia nigra pars compacta (dopaminergique), du noyau pedonculo-pontin (cholinergique et glutamatergique) et du noyau du raphé dorsal (sérotoninergique) contribuant à sa modulation (Temel *et al.*, 2005a).

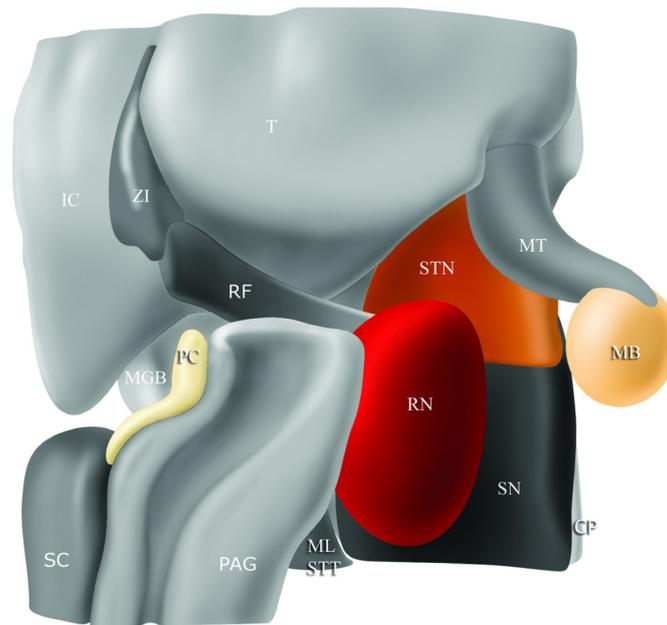


Figure 36 : Anatomie régionale du NST (en orange) (Rijkers *et al.*, 2007)

RN = noyau rouge – MB = corps mamillaires – SN = substance noire – MT = tractus mamillo-thalamique – ZI = zona incerta – IC = capsule interne – RF = fascicule retroflex – T = thalamus – PC = commisure postérieure – CP = pédoncule cérébral – MGB = corps géniculé médian – SC = colliculus supérieur – PAG = matière grise périaqueducale – ML = lemniscus median – STT = tractus spino-thalamique – AC = commisure antérieure

Le NST est fonctionnellement divisé en 3 régions faisant écho au différentes boucles CSTC : dorsolatérale motrice, rostrale limbique et ventromédiane associative (Lambert *et al.*, 2012 – Figure 37). La région associative du NST reçoit des afférences via la voie hyperdirecte du CPFDL et du COF latéral. Sa portion limbique reçoit des afférences via cette même voie de l'hippocampe, de l'amygdale, et des cortex limbique et paralimbique comprenant entre autres le CCA et le COF médian. Le NST limbique forme de plus des connections bidirectionnelles avec le pallidum ventral ; région impliquée dans le système de la récompense et considérée comme une voie de sortie majeure du circuit limbique. Enfin, sa portion motrice reçoit via la voie hyperdirecte des afférences des cortex moteur et prémoteur, des aires motrices supplémentaires, du cortex somesthésique primaire et d'association.

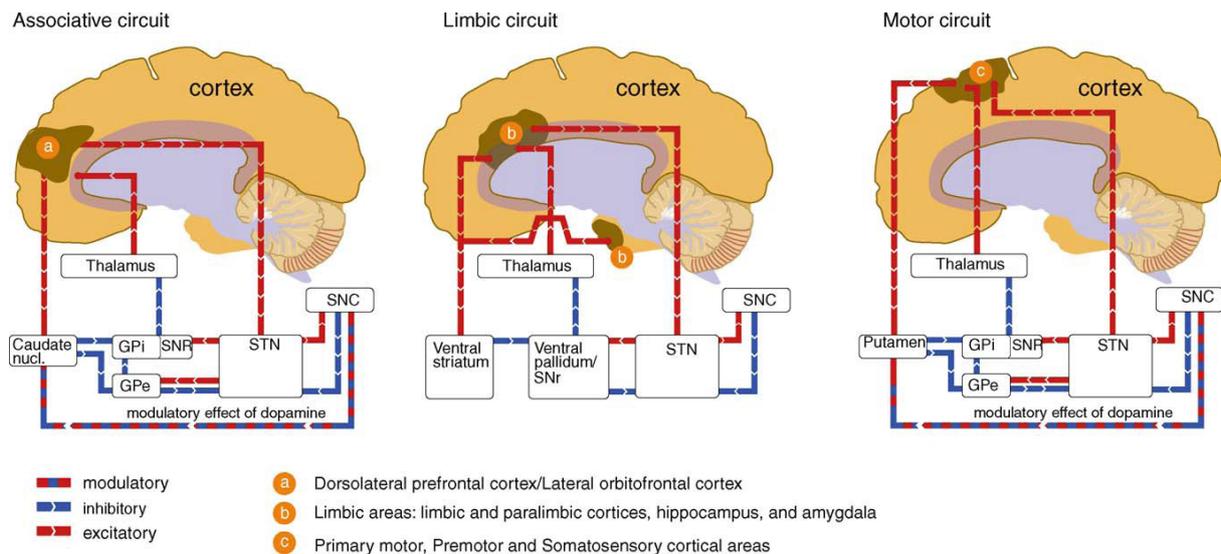


Figure 37 : Le NST au cœur des circuits associatif, limbique et moteur (Temel *et al.*, 2005)

b. Considérations fonctionnelles

Nous avons vu que le NST est en communication directe avec les régions corticales via la voie hyperdirecte. Cette voie convoyant l'information plus rapidement que les voies directe/indirecte, le NST est ainsi vu comme un acteur essentiel de l'adaptation comportementale en assurant l'inhibition de l'ensemble des programmes moteurs en compétition en activant le GPi qui va inhiber de larges zones thalamo-corticales (Nambu *et al.*, 2002). Par la suite le signal véhiculé par la voie directe va inhiber une population spécifique de neurones pallidaux au niveau du GPi, permettant ainsi la sélection du programme moteur à mettre en œuvre qui se verra terminer une fois réalisé par le signal convoyé par la voie indirecte (Nambu *et al.*, 2002). De par ce rôle de "temporisation" permettant la sélection de l'action la plus adaptée, le NST est de fait un acteur majeur de la prise de décision en limitant les réponses comportementales prématures/impulsives (Frank, 2006). Des études en électrophysiologie et en imagerie fonctionnelle ont confirmé ce rôle en montrant l'implication du NST dans l'inhibition motrice tant réactive que proactive (Ballanger *et al.*, 2009) ; mais aussi cognitive (Jahanshahi *et al.*, 2000). Suite à l'essor de la stimulation cérébrale profonde pour le traitement de la maladie de Parkinson, il a été constaté que la stimulation du NST (ou sa lésion), tout en améliorant les dyskinésies et tremblements, entraînait des altérations sur plusieurs plans, tant cognitif avec des atteintes mnésique, attentionnelle et exécutive ; qu'émotionnel avec l'émergence de symptomatologies dépressive ou maniaque et de troubles anxieux (Mulders *et al.*, 2016). Le NST s'est donc vu progressivement conceptualisé comme une structure non purement motrice avec des implications dans le fonctionnement cognitif et émotionnel. Ainsi,

au-delà de ce rôle d'inhibition précédemment décrit, il a récemment été montré une fonction d'encodage de la valeur subjective d'une récompense et du coût de l'effort à donner pour l'obtenir au sein du NST dans une tâche de prise de décision ; donnant au NST un rôle dans les processus motivationnels et de traitement de la récompense (Zénon *et al.*, 2016). Il a enfin été récemment objectivé l'implication du NST dans le traitement de l'information et la réponse émotionnelle (Péron *et al.*, 2013).

c. Le NST dans le TOC

L'implication du NST dans ces différents processus, couplée à l'efficacité de sa stimulation dans le TOC en fait une structure d'intérêt pour comprendre la physiopathologie du TOC. En effet, au début des années 2000 fut constaté que des patients parkinsoniens présentant un TOC comorbide voyaient ce dernier s'amender parallèlement à l'amélioration des symptômes moteurs sous stimulation de ce noyau (Mallet *et al.*, 2002 ; Fontaine *et al.*, 2004). Ces premiers cas rapportés ont été confirmés par une étude randomisée en double aveugle incluant 17 patients souffrant de TOC résistants aux traitements et démontrant l'efficacité de la stimulation du NST dans le TOC (Mallet *et al.*, 2008). C'est ainsi que des études se sont intéressées plus spécifiquement à l'implication de ce noyau dans la physiopathologie du TOC.

Des mesures électrophysiologiques réalisées chez des patients TOC implantés au niveau du NST ont permis de retrouver une activité neuronale basale de ce noyau dans le TOC différente de ce que l'on peut retrouver chez des patients parkinsoniens (Mulders *et al.*, 2016). En effet, il semblerait que le TOC soit associé à une fréquence de décharge plus faible ; des activités en rafales (*burst activity*) plus longues mais moins fréquentes et une fréquence de décharge au sein de ces rafales plus faibles ; une activité en rafale plus élevée au sein de la portion antérieure de la région associative ; une activité asymétrique prédominant à gauche de l'activité en rafale ; et une activité prédominant dans la bande δ^{39} (Piallat *et al.*, 2011 ; Welter *et al.*, 2011). Il a de surcroît été montré que ces caractéristiques de décharges étaient associées à la sévérité du trouble et prédisaient la réponse à la stimulation de ce noyau avec une activité en rafales élevée prédictive d'une meilleure réponse (Welter *et al.*, 2011). Au-delà de ces altérations électrophysiologiques au repos, des études plus récentes ont aussi montré des altérations dans des paradigmes de provocation de symptômes. Bastin *et al.* (2013) ont ainsi

³⁹ Allant de 1 à 4 Hz.

montré chez deux patients souffrant de TOC une activité accrue de la région associativo-limbique du NST dans la bande δ - α ⁴⁰ lors de la seule survenue d'obsessions/compulsions. Burbaud *et al.* (2013) ont quant à eux montré, via une tâche de prise de décision permettant la vérification sans restriction, que les compulsions de vérification étaient associées à une activité accrue du NST dans sa région associativo-limbique. Dans un autre registre, il a été montré que la stimulation du NST permettait de normaliser l'activité métabolique de structures corticales impliquées dans le TOC qui lui sont directement connectées, à savoir le COF et le CCA ; soulignant ainsi l'importance que pourrait revêtir la voie hyperdirecte dans la genèse du TOC (Le Jeune *et al.*, 2010).

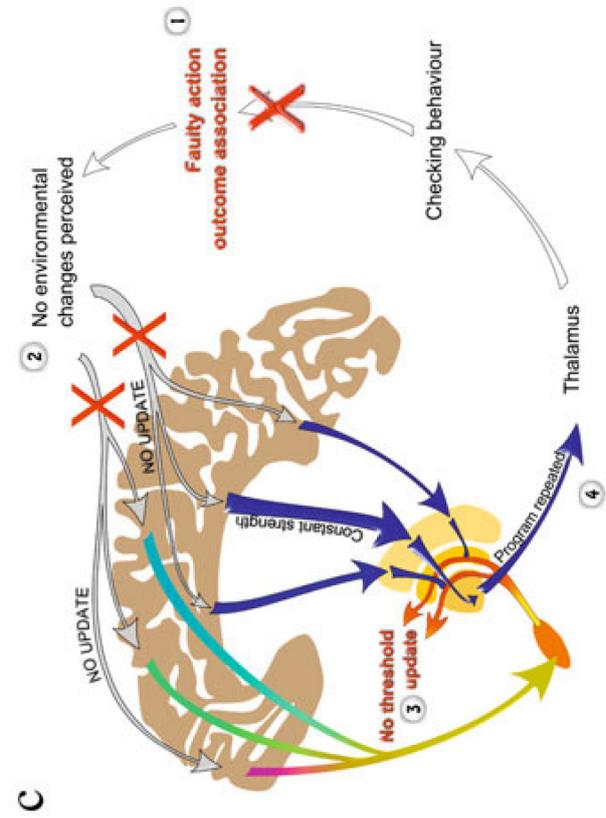
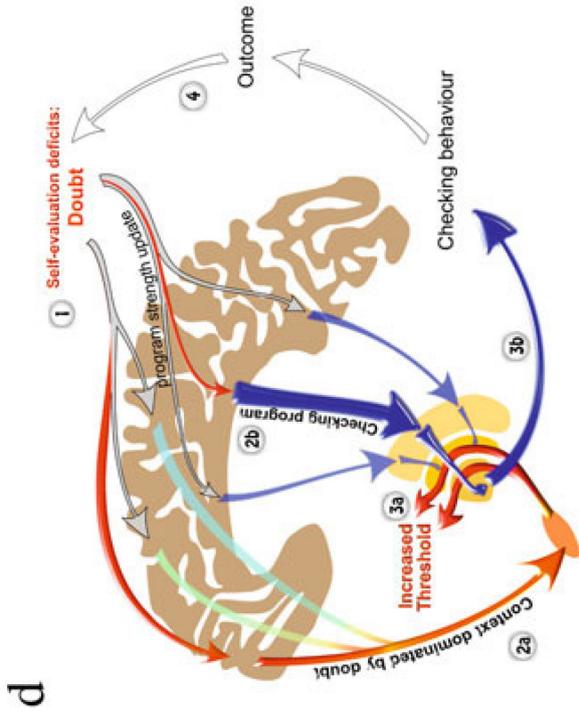
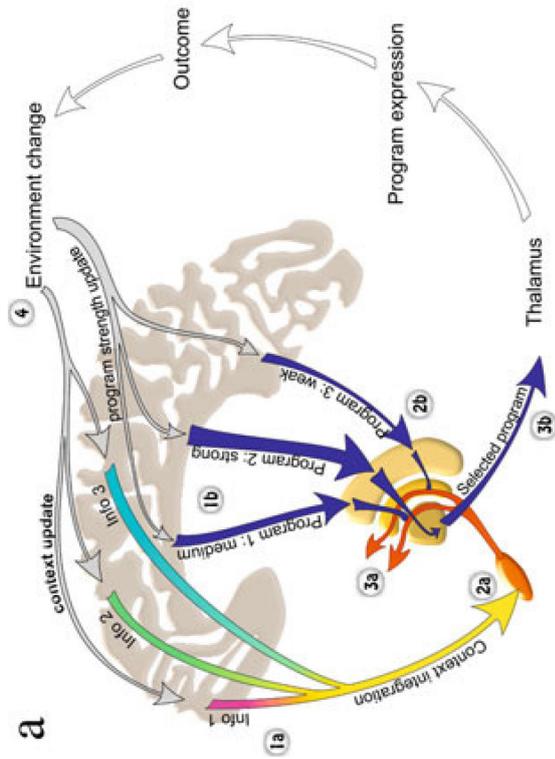
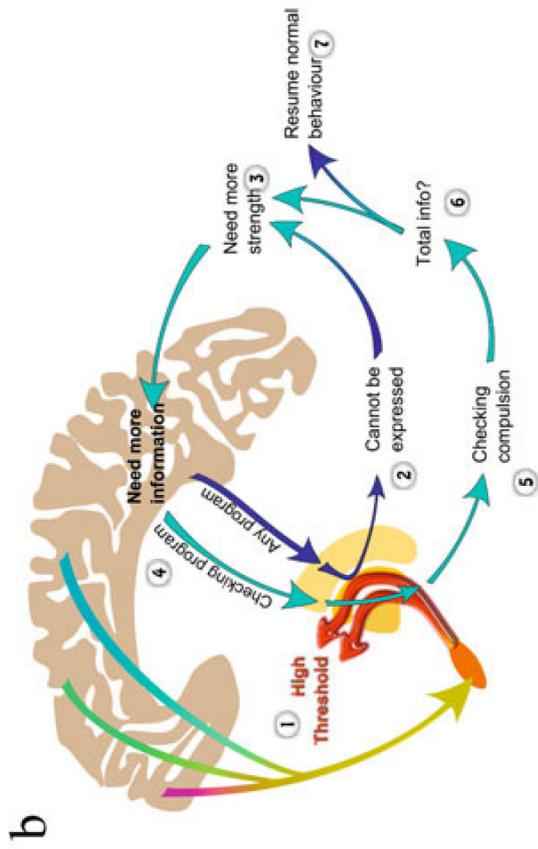
Ces résultats, bien que préliminaires et nécessitant réplification, confirment l'implication du NST dans le TOC. Certains auteurs ont ainsi proposé que ce trouble pourrait s'expliquer en partie par une dysfonction dans le traitement de l'information par les boucles limbiques et associatives au niveau du NST entraînant un blocage au niveau de la sélection de l'action à mener (Mulders *et al.*, 2016). De manière plus précise, Haynes & Mallet (2012) ont proposé un modèle représentant le NST comme un nœud central des circuits CSTC ayant pour but d'intégrer les différentes informations environnementales/contextuelles via la voie hyperdirecte pour déterminer un seuil décisionnel au-delà duquel l'action la plus adaptée sera réalisée (Figure 38a). A partir de ce modèle, ils ont conceptualisé trois mécanismes par lequel une dysfonction de ce circuit pourrait sous-tendre l'expression du TOC : 1) l'hyperactivité primaire du NST entraîne un seuil décisionnel anormalement élevé imposant la réalisation de comportements de vérification répétés pour recueillir plus d'information en vue d'atteindre ce seuil ; l'obsession n'étant qu'une rationalisation post-hoc (Gillan & Sahakian, 2015) de ce comportement (Figure 38b) ; 2) les patients souffrant de TOC ont des difficultés à intégrer les conséquences de leurs actions due à une dysfonction du nucleus accumbens (Figuee *et al.*, 2011) et se retrouvent ainsi incapables de mettre à jour l'information contextuelle disponible au niveau cortical, entraînant une absence de réinitialisation/adaptation du seuil décisionnel au niveau du NST et ainsi une répétition de la même action qui continue à être identifiée comme la plus adaptée (Figure 38c) ; 3) le doute pathologique caractérisant le TOC est possiblement causé par des dysfonctions au niveau cortical (Chua *et al.*, 2009) entraînant une modification du seuil décisionnel de sorte que seuls les comportements soulageant le doute puissent être exprimés (Figure 38d).

⁴⁰ Allant de 1 à 12 Hz.



Figure 38 : La voie hyperdirecte, le NST et le TOC (Haynes & Mallet, 2012)

- a) Sélection des programmes moteurs dans les ganglions de la base
Les informations contextuelles transitent du cortex vers le NST via la voie hyperdirecte (1a). En fonction de l'environnement, différents programmes moteurs sont activés au niveau cortical (1b). L'information en faveur de chacun d'eux est accumulée au niveau striatal (2b) avant d'être transmise au GPi. Si le signal convoyant un programme moteur est suffisamment fort, il passera le seuil et sera sélectionné (3b). Une fois le comportement exprimé, la conséquence est intégrée, menant à une mise à jour des informations contextuelles au niveau cortical (4). Le poids de chaque programme et le seuil décisionnel correspondant est ainsi adapté à la nouvelle situation.
- b) Hypothèse 1
L'hyperactivité du NST entraîne un seuil décisionnel anormalement élevé (1). La plupart des programmes moteurs sont donc rejetés (2). Ceci est perçu comme un signal pour recueillir plus d'information avant d'agir (3). Le programme de "vérification" est ainsi mis en avant et passe le filtre (4) pour être exprimé (5). La situation est réévaluée (6) et le niveau d'information est jugé encore insuffisant (3) ou au contraire suffisant pour exprimer un comportement normal (7).
- c) Hypothèse 2
Un premier comportement "normal" de vérification est réalisé. En raison d'un dysfonctionnement du mécanisme d'évaluation des conséquences d'une action (1), cette première action ne mène pas à une mise à jour des informations environnementales/contextuelles disponibles (2). Les seuils décisionnels au niveau des ganglions de la base restent inchangés (3) et le même comportement est réalisé une fois encore (4).
- d) Hypothèse 3
Le doute pathologique (1) prend le pas sur l'information contextuelle (2a) et entraîne un seuil décisionnel anormalement élevé (3a). Ce doute promeut la réalisation de comportements le soulageant comme la vérification (2b), rendant ces derniers les seuls capables de passer le seuil décisionnel (3b) et d'être exprimés. A cause de ce même doute, le résultat de la vérification n'est pas considéré comme fiable (4), faisant se répéter le cycle.



IV. Quid du déficit de flexibilité cognitive ?

1. Support cérébral de la flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive est supportée par une large variété de structures corticales et sous-corticales agissant de concert pour assurer l'adaptation de nos actions à un environnement en constante évolution (Niendam *et al.*, 2012).

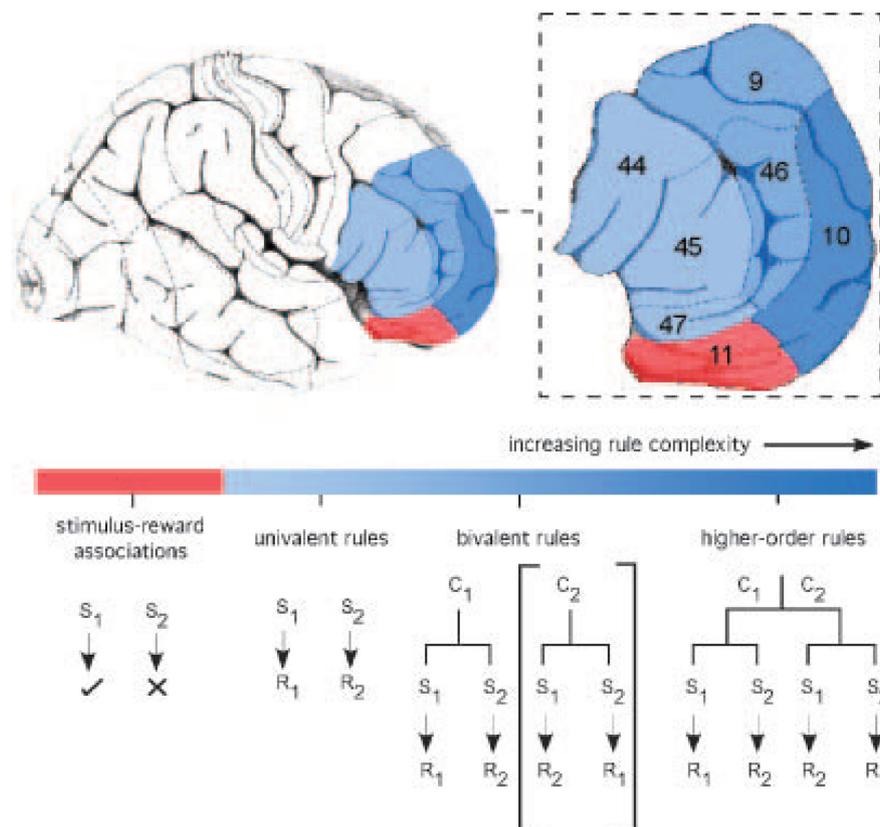


Figure 39 : Représentation des règles au sein du cortex préfrontal (Bunge & Zelazo, 2006)

Haut : Vue latérale du cerveau humain avec identification des régions préfrontales selon les aires de Brodmann (AB) : AB 11 = COF – AB 44, 45, 47 = CPFVL – AB 9, 46 = CPFDL – AB 10 = cortex frontopolaire. Les différentes régions préfrontales sont représentées dans un dégradé de bleu ; une teinte plus foncée indiquant une région traitant un type plus complexe de règles. Le COF est représenté en rouge pour souligner que cette région traite préférentiellement la valeur des stimuli.

Bas : Hiérarchisation des règles selon leur degré de complexité ; la couleur correspondant aux régions cérébrales les sous-tendant. S = stimulus – La coche = récompense – la croix = absence de récompense – R = réponse – C = contexte ou *task set*. Les crochets indiquent une règle bivalente ignorée.

Au niveau préfrontal, diverses régions sont impliquées dans l'implémentation de la flexibilité cognitive, avec des activations différenciées en fonction du degré de complexité de la tâche réalisée (Bunge & Zelazo, 2006 – Figure 39). Ainsi, les tâches de *reversal learning*, évaluant la forme la plus simple de flexibilité reposant sur une simple association stimulus – récompense, activent de manière consistante le COF lorsque le sujet change de stratégie de

réponse après renversement des contingences (Izquierdo *et al.*, 2016) ; cette région étant impliquée dans la représentation de la valeur d'un stimulus. Les tâches plus complexes d'*intra/extra-dimensional set shifting*, requérant de pouvoir focaliser son attention sur différents aspects du stimulus en fonction des contingences, activent quant à elles les cortex préfrontaux ventrolatéral (CPFVL) et dorsolatéral, ainsi que le CCA dorsal (Brown & Tait, 2015) lors du seul renversement extra-dimensionnel (nécessitant donc de focaliser son attention sur un autre aspect du stimulus). Le CPFVL est la structure clé permettant de changer de set attentionnel (Brown & Tait, 2015), tandis que le CPFDL stocke en mémoire de travail l'ensemble des réponses possibles durant l'évaluation de la conséquence du choix (Morris *et al.*, 2016) et que le CCA dorsal, au sein du réseau de saillance, assure la détection de la dimension devenue pertinente par le monitoring des erreurs (Izquierdo *et al.*, 2016). Enfin, les tâches de *task switching* évaluant la forme la plus complexe de flexibilité nécessitant de jongler entre plusieurs tâches, activent, en sus des autres régions, le cortex frontopolaire (Kim *et al.*, 2012).

Additionnellement à ces structures préfrontales, d'autres régions corticales sont impliquées dans la flexibilité cognitive. Une de ces régions est la jonction frontale inférieure (Kim *et al.*, 2012). Cette structure serait nécessaire pour la mise à jour de la représentation des règles dans des paradigmes de *task switching* (Armbruster *et al.*, 2012). Le cortex pariétal postérieur est une autre région activée de manière consistante à travers diverses tâches évaluant la flexibilité cognitive (Kim *et al.*, 2012). Cette région sous-tend les processus attentionnels visuels et contribue à l'intégration visuomotrice de l'information (Teixeira *et al.*, 2014) ; expliquant son recrutement dans ce type de tâche reposant sur des stimuli visuels. Ainsi cette région est moins spécifiquement liée à la flexibilité cognitive que le sont les régions préfrontales. Enfin, le cortex insulaire antérieur est aussi une région sous-tendant la flexibilité cognitive (Niendam *et al.*, 2012). Au sein du réseau de saillance, cette région corticale joue un rôle majeur dans la détection des stimuli pertinents pour l'adaptation comportementale et la coordination des ressources cérébrales pour cette adaptation (Uddin, 2015).

L'ensemble de ces résultats s'est vu confirmé par une récente méta-analyse réunissant 193 études en IRMf représentant 2832 sujets sains (Niendam *et al.*, 2012) et montrant l'implication du CPFDL, du CCA, du COF et des cortex pariétal et insulaire dans la flexibilité cognitive.

Au niveau sous-cortical, le striatum ventral est la seule structure activée avec le plus de consistance quel que soit le paradigme utilisé chez l'humain (Morris *et al.*, 2016 ; Izquierdo *et al.*, 2016) ; bien que le noyau caudé ait pu être retrouvé actif dans certaines études (Rogers *et al.*, 2000). Une récente étude menée chez des patients TOC sous stimulation cérébrale profonde

pointe vers l'implication supplémentaire du NST en ayant montré que seule la stimulation de celui-ci modulait la flexibilité cognitive⁴¹ comparée à la stimulation de l'ensemble capsule interne ventrale/striatum ventral (Tyagi *et al.*, 2019) ; ce bien que les deux entraînaient une réponse thérapeutique. Cette observation fait écho à une étude menée chez le rat démontrant l'implication du NST dans la flexibilité cognitive (Baker & Ragozzino, 2014) ; une inhibition de celui-ci menant à des réponses persévératives après renversement des contingences. L'amygdale a aussi pu être identifiée comme impliquée dans la flexibilité cognitive (Izquierdo *et al.*, 2016) avec un rôle d'encodage dynamique de la représentation des conséquences d'une action incorporant à la fois les stimuli prédictifs de ces conséquences et l'historique des récompenses reçues (Morrison & Salzman, 2010).

2. Des bases cérébrales communes au TOC

La plupart des structures identifiées comme sous-tendant la flexibilité cognitive sont aussi des structures impliquées dans la physiopathologie du TOC. Cette observation renforce l'hypothèse d'un défaut de flexibilité cognitive dans le trouble ; ce d'autant plus que des études évaluant cette dimension dans le TOC ont révélé des altérations fonctionnelles associées au sein de ces structures.

En effet, il a été montré dans des tâches de *reversal learning* que les patients souffrant de TOC, comparés aux sujets sains, présentaient des performances relativement préservées mais associées à une hypoactivation bilatérale du COF et du CPFDL (Remijnse *et al.*, 2006 ; Chamberlain *et al.*, 2008) ; mais aussi du cortex pariétal (Chamberlain *et al.*, 2008), ainsi que du cortex frontopolaire, de l'insula et du noyau caudé (Remijnse *et al.*, 2006).

Concernant le paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting*, il a été montré que le déficit de flexibilité était associé chez les patients souffrant de TOC à une connectivité fonctionnelle réduite entre le noyau caudé et le CPFVL (Vaghi *et al.*, 2017).

Quant aux paradigmes de *task switching*, une première étude (Gu *et al.*, 2008) a montré que le déficit de flexibilité chez les patients TOC s'accompagnait d'une hypoactivation bilatérale du CPFDL, du CCA dorsal, du CPFVL et du noyau caudé ; et unilatérale au niveau du COF (à droite). Une deuxième étude (Remijnse *et al.*, 2013) a quant à elle montré que, bien que les patients souffrant de TOC avaient des performances préservées, ils présentaient un

⁴¹ Amélioration des performances à un paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting*.

accroissement bilatéral de l'activité au niveau des putamen, CCA dorsal et insula ; avec un défaut d'activation du cortex frontopolaire lors du changement de règle. Une dernière étude mais prospective cette fois avec un suivi sur 6 mois (Vriend *et al.*, 2013), a montré que l'amendement du TOC, sans influencer sur les performances, s'accompagnait d'une réduction de l'activité du CCA dorsal droit, du cortex prémoteur droit et du putamen gauche ; ainsi qu'un accroissement de l'activité du CPFDL, du cortex frontopolaire et du thalamus.

L'ensemble de ces résultats pointe donc vers une altération fonctionnelle des structures sous-tendant la flexibilité cognitive dans le TOC ; cette altération étant inconstamment associée à un déficit de flexibilité. Cette inconsistance au niveau des performances en présence d'altérations cérébrales peut être due à la mise en œuvre de processus de compensation masquant le déficit. Ainsi, l'utilisation de l'imagerie cérébrale pourrait être à même de révéler des déficits trop subtils pour s'exprimer comportementalement.

C. Approche translationnelle de la compulsion

I. Comment l'animal peut-il nous éclairer sur la physiopathologie du TOC ?

Dans la partie B (page 57), nous nous sommes efforcés de mettre en évidence les bases neurobiologiques du TOC ; avec notamment une revue exhaustive des régions cérébrales qui ont été montrées comme potentiellement impliquées dans ce trouble. Il est cependant nécessaire de mettre un bémol à l'ensemble de ces résultats. En effet, aucun d'eux ne permet d'affirmer avec certitude le rôle causal des différentes altérations retrouvées. Or elles peuvent autant être une cause qu'une conséquence du trouble en lui-même, par mécanismes de compensation par exemple. Ainsi, seule la manipulation de ces différents circuits serait à même d'apporter une réponse à ce sujet. De telles manipulations sont bien difficiles à réaliser chez l'homme avec deux solutions s'offrant à nous, ayant chacune ses limites : la stimulation magnétique transcrânienne (Gaudeau-Bosma *et al.*, 2013) mais ne permettant qu'une modulation corticale imprécise ; et la stimulation cérébrale profonde ne permettant la modulation que de quelques cibles tel le NST (Tyagi *et al.*, 2019) et ne pouvant être réalisée que sur une minorité de patients sévères et résistants, en limitant la généralisation des données acquises de par les caractéristiques particulières de cette population. Les modèles animaux offrent ainsi une opportunité inégalée de pouvoir mettre à l'épreuve les différentes hypothèses neurophysiopathologiques du TOC en manipulant de manière directe les circuits cérébraux d'intérêt.

1. L'approche translationnelle trans-espèces

Se basant sur la théorie de l'évolution et l'assomption selon laquelle les aspects fondamentaux du comportement humain et du fonctionnement cérébral le sous-tendant, résultent d'une trajectoire évolutive commune à d'autres espèces animales (Greenberg *et al.*, 2004) ; l'approche translationnelle trans-espèces consiste à rapprocher recherche clinique opérée sur l'humain et recherche fondamentale opérée sur l'animal de sorte que l'une puisse éclairer l'autre et vice versa. En effet, les modèles animaux permettent d'explorer les mécanismes cérébraux sous-tendant tel ou tel comportement avec une précision impossible à atteindre chez l'humain (Nestler & Hyman, 2010), grâce à des techniques de neuromodulation avancées telle l'optogénétique qui consiste à moduler sélectivement l'activité neuronale grâce à un faisceau lumineux via l'expression membranaire d'une protéine photosensible nommée opsine. Ils permettent aussi de révéler l'implication d'un gène dans un processus

physiopathologique en évaluant la conséquence de la délétion de celui-ci sur le fonctionnement cérébral et le comportement. Ces procédés sont inenvisageables chez l'humain, notamment de par les considérations éthiques qu'ils impliquent. Un autre avantage réside dans le contrôle environnemental et génétique que permet la recherche sur modèles animaux (Kirlic *et al.*, 2017). En effet, alors qu'en recherche clinique les individus ont des parcours de vie, des comorbidités, un fond génétique différents affectant leurs mécanismes cognitifs et cérébraux et ne pouvant être contrôlés ; le modèle animal permet lui un contrôle maximal de l'environnement de la naissance à l'expérimentation et la maîtrise du fond génétique par l'élevage de lignées consanguines. Les résultats produits sont ainsi plus fiables de par la limitation des facteurs confondants précédemment cités. La recherche fondamentale a cependant besoin des résultats issus de la recherche clinique sur l'humain pour modéliser les problématiques d'intérêt. Ainsi l'identification de gènes de susceptibilité, d'anomalies cérébrales ou de dysfonctions cognitives chez le patient humain alimentent la recherche sur modèles animaux qui va pouvoir mettre à l'épreuve les pistes de recherche apportées par l'étude du patient ou en fournir de nouvelles ; notamment sur le plan thérapeutique par la révélation de pistes encore insoupçonnées. Ces nouvelles données acquises chez l'animal permettent ainsi de raffiner notre compréhension du trouble étudié et de tester de nouvelles pistes thérapeutiques en retour.

Cependant la recherche fondamentale peut aussi être une victime collatérale des biais de la recherche clinique, notamment en psychiatrie. En effet, comme nous l'avons précédemment souligné, les catégories cliniques utilisées en psychiatrie réunissent en leur sein des populations hétérogènes de patients. Cette hétérogénéité a un impact négatif sur la recherche des bases génétiques et neurobiologiques des troubles psychiatriques telle qu'elle a été menée jusqu'alors ; c'est-à-dire reposant sur des catégories diagnostiques peu valides. Ainsi, les résultats produits sont généralement inconsistants d'une étude à l'autre ou, lorsqu'ils le sont, leur signification est questionnable ; comme en génétique par exemple où les gènes identifiés via les GWAS ont très souvent une faible contribution à la pathogénèse du trouble d'intérêt (Maher, 2008). De fait, les modèles animaux se basant sur ces résultats obtenus en génétique humaine⁴² ou cherchant à reproduire la clinique psychiatrique⁴³ peinent à produire des résultats transposables à l'humain (Donaldson & Hen, 2015). Et ceci se comprend quand on considère les troubles psychiatriques comme des entités phénotypiquement complexes sous-tendues par

⁴² Examiner les conséquences neurobiologiques et comportementales de la délétion de tel ou tel gène.

⁴³ Non sans difficultés : comment modéliser une obsession chez la souris par exemple ?

de multiples processus neurobiologiques aux interactions tout aussi complexes et donc non réductibles à l'altération d'une unique voie neurobiologique (Anderzhanova *et al.*, 2017). C'est dans ce contexte que le programme RDoC a tenté de remédier à ces défauts en prônant une approche dimensionnelle se focalisant non pas sur la clinique psychiatrique catégorielle mais sur des phénotypes intermédiaires transcendant ces catégories cliniques. Ainsi, la recherche fondamentale sera plus à même de révéler le substrat génétique et neurobiologique de chacun de ces phénotypes intermédiaires qui sont plus facilement modélisable au sein d'un modèle animal (Kas *et al.*, 2011) ; l'ensemble des résultats obtenus permettant, telles des pièces de puzzle, de mieux appréhender les troubles psychiatriques, le grand puzzle résultant de l'assemblage de ces pièces.

2. Critères de validité d'un modèle animal

Selon McKinney (1984), un modèle animal est une situation expérimentale développée dans une espèce animale et ayant pour but d'étudier un phénomène qui se produit dans une autre espèce animale. Un modèle animal repose sur trois critères évaluant sa validité (van der Staay, 2006 – Figure 40) : validité apparente (*face validity*), validité théorique (*construct validity*) et validité de prédiction (*predictive validity*).

La validité apparente correspond à la similarité phénoménologique entre le comportement de l'animal et les symptômes du trouble chez l'humain (Willner & Belzung, 2015), ce qui est le plus souvent illusoire (Matthews *et al.*, 2005). En effet, il est par exemple irréaliste de vouloir modéliser les composantes verbales ou hautement subjectives de la clinique psychiatrique (Wright, 2002). De plus, les animaux ayant leur propre répertoire comportemental spécifique à leur espèce, la ressemblance entre leur comportement et celui de l'humain est parfois faible ; ce d'autant plus que l'espèce étudiée est évolutivement éloignée de l'humain. Cela vaut même en cas de similitudes des processus sous-jacents les générant ; limitant ainsi la transposition à l'humain des résultats obtenus (van der Staay, 2006). Ainsi, la validité apparente n'est pas critique et sa faiblesse ou son absence ne suffisent pas à invalider un modèle animal. La validité théorique est le plus important des critères (Kalueff & Tuohimaa, 2004), de pair avec la validité prédictive. La validité théorique correspond au degré de similitude des mécanismes neurobiologiques ou cognitifs sous-jacents au phénomène étudié entre l'animal et l'humain. La validité prédictive correspond à la capacité d'un modèle animal à reproduire les mêmes effets que chez l'humain en réponse à une manipulation expérimentale, comme par exemple la similarité de réponse à un traitement pharmacologique ou

comportemental. Ainsi, pour avoir la capacité de prédire la réponse d'un trouble psychiatrique comme le TOC à un nouveau traitement pharmacologique par exemple, un modèle animal doit pouvoir produire un comportement spécifique, mesurable de façon fiable et analogue à la mesure d'intérêt chez l'humain. Cependant, la validité prédictive peut être indûment restrictive et limiter la découverte de nouveaux mécanismes physiopathologiques en l'absence de validité théorique (Frazer & Morilak, 2005). Enfin, la fiabilité est un quatrième critère important qui impose que les résultats comportementaux du modèle soient robustes et reproductibles d'un laboratoire à l'autre.

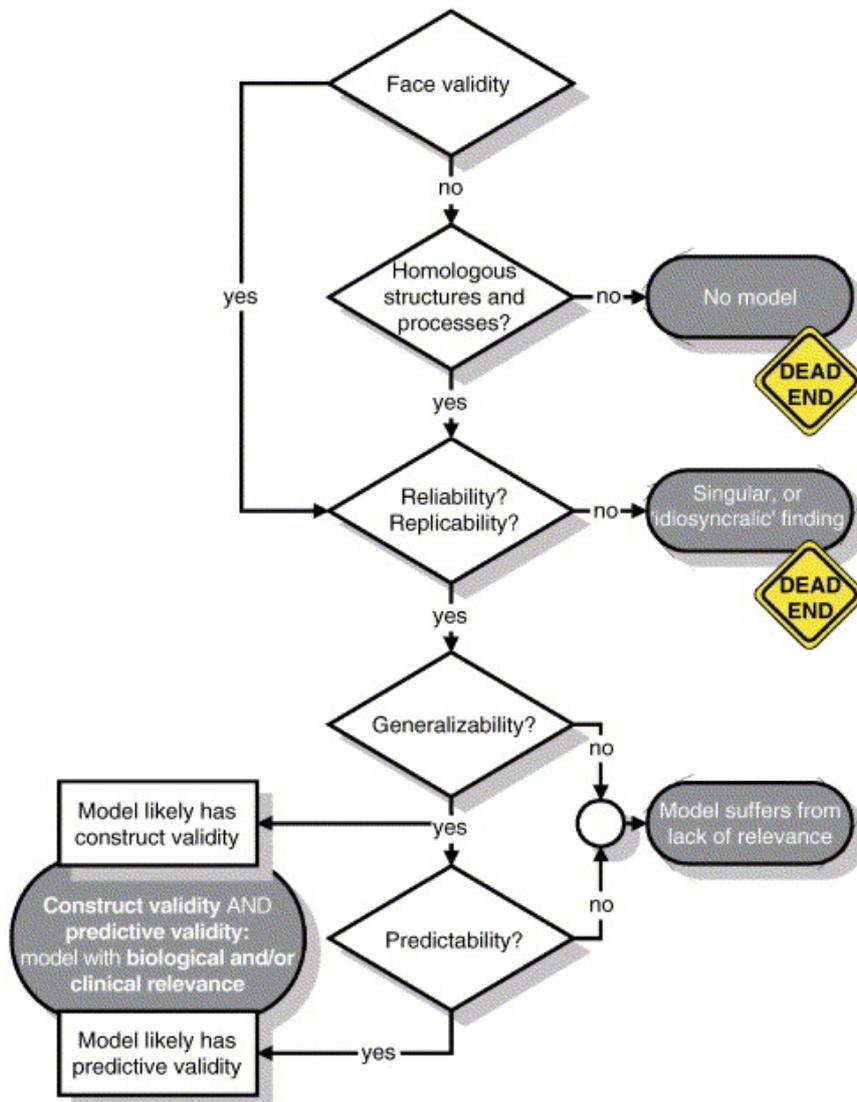


Figure 40 : Critères d'évaluation d'un modèle animal (van der Staay, 2006)

II. Une multiplicité de modèles à la validité inconstante

Reposant sur des manipulations génétiques, pharmacologiques ou encore comportementales, les différents modèles animaux utilisés dans l'étude du TOC sont des

modèles rongeurs (rats et souris) principalement basés sur la reproduction d'un des deux principaux symptômes de ce trouble : la compulsion. Les comportements compulsifs de ces modèles reposent pour la plupart sur l'exagération d'un comportement naturellement ritualisé : le toilettage (Kalueff *et al.*, 2016). Ainsi, la répétition compulsive de ce comportement de toilettage est vue comme un argument en faveur de la validité apparente de ces modèles. D'autres modèles ont toutefois pu émerger en se basant sur des persévérations locomotrices comme analogues à des comportements compulsifs ; l'ombre de l'anthropomorphisme planant sur l'interprétation donnée à ces comportements quand ils sont vus comme un comportement de vérification par exemple (Szechtman *et al.*, 1998). La validité théorique des différents modèles de compulsion est difficile à établir de par la connaissance parcellaire des causes neurobiologiques et génétiques du TOC. En effet, nous avons bien vu aux chapitres précédents que la recherche en génétique n'a pu, au mieux, ne donner que des pistes à explorer ; rendant ainsi difficile l'utilisation de ces données pour définir la validité théorique d'un modèle génétique notamment. Quant à la recherche en imagerie, nous avons vu qu'elle a pu mettre en évidence de multiples structures/circuits impliqués dont il reste encore à déterminer le rôle causal dans la genèse du trouble. Ainsi, ces données, plus qu'un support à la validité théorique d'un modèle, seraient à même de servir de base à la validité apparente⁴⁴ ou prédictive⁴⁵ d'un modèle animal. Concernant la validité prédictive des modèles animaux de TOC, elle repose essentiellement sur la réponse à l'administration chronique d'un ISRS. Ainsi, le critère est rempli seulement si un ISRS permet l'amendement du comportement compulsif et/ou de l'anomalie cérébrale reproduite après administration prolongée seulement et non aiguë. Cependant, sachant qu'environ un quart des patients ne répondent pas à un traitement bien conduit par ISRS (Hirschtritt *et al.*, 2017), il serait bien restrictif de juger la validité prédictive d'un modèle sur ce seul argument. Ainsi, sachant qu'environ un tiers des patients résistants aux ISRS répondent à l'adjonction d'un antipsychotique atypique (Hirschtritt *et al.*, 2017) et que la stimulation cérébrale profonde est une thérapie effective dans le traitement des TOC sévères et résistants, il y aurait un intérêt à inclure la réponse à ces traitements dans la définition de la validité prédictive d'un modèle animal d'intérêt pour l'étude du TOC.

Nous allons maintenant passer en revue les différents modèles animaux utilisés dans l'étude des bases neurobiologiques de la compulsion, des modèles éthologiques aux modèles

⁴⁴ Reproduction de l'hyperactivité de la boucle CSTC par exemple.

⁴⁵ Comme la normalisation de l'activité du CCA après traitement.

génétiques, en passant par les modèles pharmacologiques ; ce en soulignant leurs forces tout comme leurs faiblesses.

1. Les modèles éthologiques : une validité incertaine

Les modèles éthologiques reposent soit sur des comportements stéréotypés ou répétés existant à l'état naturel, tel le comportement d'enfouissement, mais spontanément surexprimés chez certains individus ; soit sur des comportements stéréotypés innés ne s'exprimant qu'en situations de conflit ou de stress que sont les comportements dits de déplacements comme le toilettage ; soit sur des comportements générés expérimentalement comme la polydipsie induite. Cinq modèles rentrent dans cette catégorie (Camilla d'Angelo *et al.*, 2013) : les comportements naturels d'enfouissement et de construction de nid chez le rongeur ; les souris sylvestres et leurs stéréotypies spontanées ; l'appui compulsif de levier chez le rat dans un paradigme d'atténuation du signal ; la polydipsie induite chez le rat.

Le comportement d'enfouissement est un comportement naturel chez la souris pour notamment se constituer des réserves de nourritures. En laboratoire, il a été constaté que les souris avaient tendance à enfouir dans la litière des billes de verres introduites dans leur cage. Le fait que ce comportement compulsif ne soit pas médié par la peur ou la nouveauté (Njung'e & Handley, 1991 ; Thomas *et al.*, 2009) joue en faveur de la validité apparente de ce modèle. Concernant la validité théorique, la réduction de ce comportement par des agents glutamatergiques⁴⁶, sérotoninergiques⁴⁷ et dopaminergiques⁴⁸, est indicatif d'une altération de ces systèmes de neurotransmission similaire à ce que l'on peut retrouver dans le TOC (Alonso *et al.*, 2015). Cependant, ce modèle pêche par une faible validité prédictive. En effet, bien que les traitements efficaces dans le TOC aient un effet thérapeutique, l'administration d'anxiolytiques que sont les benzodiazépines, tels le diazépam et le clonazépam, réduisent ce comportement chez la souris alors qu'ils ont montré leur inefficacité dans le TOC. De même, le riluzole, un inhibiteur du relargage du glutamate efficace dans le TOC, n'entraîne pas de décroissance de ce comportement chez la souris. Ce modèle n'est ainsi pas des plus adapté pour l'étude des comportements relatifs au TOC. Concernant la construction de nid comme modèle éthologique, il repose sur la sélection par reproduction consanguine sur une cinquantaine de

⁴⁶ Anti-NMDA comme la mémantine, anti-NR_{2B}, agoniste AMPA et antagoniste mGluR5.

⁴⁷ Les ISRS.

⁴⁸ Effet de l'aripiprazole, un traitement adjuvant validé dans le TOC.

générations de souris construisant des nids 40 fois plus grand que la normale et présentant aussi un comportement d'enfouissement plus intense (Lynch, 1980). Il a été montré que ces souris répondaient à un traitement chronique par ISRS ou clomipramine (Greene-Schloesser *et al.*, 2011), supportant la validité prédictive de ce modèle ; sa validité théorique restant à établir.

Les souris sylvestres (*Peromyscus maniculatus bairdii*) présentent des comportements stéréotypés spontanés tels sauter verticalement, faire des sauts périlleux arrières et courir selon un schéma constant (Powell *et al.*, 1999). Ces souris peuvent être classées comme hautement ou faiblement stéréotypées selon l'intensité de ces comportements. Les souris hautement stéréotypées voient leurs stéréotypies fortement diminuées après administration chronique d'un ISRS (Korff *et al.*, 2008). Cependant, l'administration d'un agoniste non spécifique des récepteurs 5-HT, le meta-chlorophenylpiperazine (mCPP), et de l'agoniste D2 quinpirole entraînent aussi une diminution des stéréotypies. Or le premier n'a pas d'effet thérapeutique dans le TOC, voire au contraire est délétère (de Leeuw & Westenberg, 2008) ; les patients répondant pour certains aux antagonistes D2 et non aux agonistes. Ainsi, la validité prédictive de ce modèle est questionnable, tout comme sa validité apparente ; les stéréotypies étant une caractéristique de la schizophrénie et de l'autisme. Considérant sa validité théorique, les souris hautement stéréotypées présentent des atteintes striatales avec une baisse du niveau d'enképhaline et un ratio dynorphine/enképhaline⁴⁹ plus élevé comparés aux souris faiblement stéréotypées (Presti & Lewis, 2005) ; mais aussi des atteintes frontales avec un taux plus élevé d'adénosine monophosphate cyclique⁵⁰ (Korff *et al.*, 2009) et un taux réduit de glutathion⁵¹ (Güldenpfennig *et al.*, 2011) au niveau du cortex frontal. Ainsi, bien que ces différences sur le plan moléculaire se retrouvent dans des structures analogues identifiées dans le TOC, il n'existe pas de données corroborant ces atteintes moléculaires chez les patients. Globalement, les souris sylvestres sont donc un modèle peu valide pour l'étude des compulsions apparentées au TOC.

Le modèle d'atténuation du signal se base sur l'hypothèse que les comportements compulsifs résultent d'un défaut d'intégration des conséquences des actions menées (Otto, 1992). Dans ce modèle (Joel, 2006), des rats sont exposés à une tâche nécessitant l'appui sur un levier pour obtenir de la nourriture ; chaque délivrance de nourriture étant accompagné d'un

⁴⁹ Ces deux neuropeptides endogènes modulent l'activité dopaminergique striatale au niveau de la voie indirecte pour l'enképhaline, et de la voie directe pour la dynorphine. Un déséquilibre entre ces deux neuropeptides est donc source d'un déséquilibre d'activation de ces deux voies.

⁵⁰ Indicateur d'un possible découplage entre le récepteur 5-HT_{1A} et l'activité protéine Gi dépendante de l'adénylate cyclase (ce récepteur est couplé à une protéine G inhibitrice de l'adénylate cyclase).

⁵¹ Indicateur d'un stress oxydatif.

stimulus indiquant la disponibilité de celle-ci. Une fois l'association faite, les rats entrent dans une procédure d'extinction de l'association stimulus – nourriture⁵² avant de pouvoir appuyer à nouveau sur le levier. Cependant ce nouvel accès au levier s'accompagne d'une deuxième phase d'extinction où c'est cette fois l'association appui – nourriture qui est éteinte⁵³. Les rats ayant subi l'atténuation du signal (première procédure d'extinction) vont appuyer de manière compulsive sur le levier sans aller vérifier la présence de nourriture, contrairement aux rats entrés directement dans la phase d'extinction. Ce modèle présente une a priori bonne validité prédictive avec un amendement des appuis compulsifs par les seuls traitements efficaces dans le TOC, à savoir notamment les ISRS mais aussi la stimulation haute fréquence du NST (Camilla d'Angelo *et al.*, 2013). Il en va de même de la validité théorique avec la démonstration de l'implication des structures cérébrales identifiées comme altérées dans le TOC (COF, striatum, NST, globus pallidus) et des systèmes sérotoninergique, dopaminergique et glutamatergique (Camilla d'Angelo *et al.*, 2013). Cependant, la principale faille de ce modèle réside dans l'efficacité aigue des ISRS ; une administration chronique ne pouvant être testée sans impacter les premières étapes de la procédure (Camilla d'Angelo *et al.*, 2013).

Le modèle de polydipsie induite (Woods *et al.*, 1993) se base sur l'observation que des rats privés de nourritures entraînés à en recevoir selon un intervalle temporel fixe tout en ayant un accès libre à l'eau, vont développer au bout de quelques semaines un comportement polydipsique⁵⁴ s'apparentant aux comportements compulsifs du TOC par leur caractère excessif, répété et inadapté. La réduction de ce phénomène par la seule administration chronique d'ISRS et de clomipramine (Woods *et al.*, 1993), ainsi que par la stimulation haute fréquence du nucleus accumbens, du noyau thalamique médio-dorsal et du noyau du lit de la strie terminale (van Kuyck *et al.*, 2008) assurent sa bonne validité prédictive ; sa validation théorique nécessitant de poursuivre les recherches bien que l'implication du système sérotoninergique ait pu être révélée par l'utilisation d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{2C} réduisant ce comportement (Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007).

Nous voyons ainsi que les modèles éthologiques, bien que présentant une bonne validité prédictive pour certains, pèchent par leur manque de validité apparente (ce qui n'est pas une

⁵² Stimulus présenté sans nourriture correspondant à la phase d'atténuation du signal.

⁵³ Appui déclenchant le stimulus mais sans nourriture.

⁵⁴ Consommation d'eau 5 à 10 fois plus importantes que des rats contrôles.

limitation majeure comme précédemment signalé) mais surtout par une validité théorique qui reste à définir pour la majorité d'entre eux.

2. Les modèles pharmacologiques

Les modèles pharmacologiques se basent sur l'induction par différentes molécules de comportements apparentés aux compulsions rencontrées dans le TOC tels la vérification ou la persévération. De par la modulation de systèmes de neurotransmission suspectés d'être impliqués dans le TOC, ces modèles présentent a priori une bonne validité théorique. L'induction d'un déficit d'alternance spontanée par le 8-OH-DPAT et le comportement de vérification compulsive induit par le quinpirole chez le rat sont les deux principaux modèles pharmacologiques étudiés. Suivent ensuite l'utilisation du mCPP, d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B} et l'administration néonatale de clomipramine.

Le 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tétraline) est un agoniste du récepteur 5-HT_{1A}. Son administration à des rongeurs entraîne la disparition de la tendance naturelle à explorer séquentiellement et par alternance de nouveaux lieux. Les rongeurs ainsi traités se retrouvent donc à visiter de manière répétée le même bras d'un labyrinthe en T par exemple (Yadin *et al.*, 1991). La validité apparente de ce modèle se limite donc à ce comportement de persévération spatiale. Cette persévération se voit réduite après administration chronique d'un ISRS (Yadin *et al.*, 1991) ou de clomipramine (Fernández-Guasti *et al.*, 2003). Ce modèle dispose ainsi d'une bonne validité prédictive. La restauration du comportement d'alternance après lésion (Andrade *et al.*, 2009) ou stimulation (Andrade *et al.*, 2010) du noyau thalamique réticulaire serait un argument en faveur de sa validité théorique, le thalamus étant une structure altérée dans le TOC. Cependant, le modèle en lui-même limite cette validité de par le fait que la stimulation du récepteur 5-HT_{1A} ne produit, ni n'aggrave les comportements compulsifs chez l'humain (Zike *et al.*, 2017).

Le quinpirole est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et D3. Son administration chronique à des rats entraîne l'apparition de persévérations dans l'exploration spatiale en *open field*⁵⁵, mais aussi la genèse de comportements moteurs "ritualisés" au niveau de l'endroit visité à répétition (Szechtman *et al.*, 1998). La validité théorique de ce modèle repose uniquement sur l'implication supposée du système dopaminergique dans le TOC, comme

⁵⁵ Abusivement appelées "vérifications compulsives".

nous l'avons vu précédemment (B.II.2.a, page 67). Cependant les molécules pro-dopaminergiques⁵⁶, bien que pouvant entraîner des comportements compulsifs chez les patients parkinsoniens (Djamshidian *et al.*, 2011), ne sont pas connus pour aggraver le TOC, voire même ont un effet thérapeutique sur celui-ci (Zheng *et al.*, 2019). Ceci fragilise donc la validité théorique de ce modèle qui présente toutefois une bonne validité prédictive. En effet, l'administration chronique de clomipramine, bien que n'empêchant pas la genèse des persévérations et des comportements ritualisés, permet de différer l'expression de ceux-ci (Szechtman *et al.*, 1998). De plus, l'inactivation et la stimulation haute fréquence du NST permettent l'atténuation de ces comportements (Winter *et al.*, 2008) de manière similaire à l'humain (Mallet *et al.*, 2008).

L'administration de mCPP, un agoniste non spécifique des récepteurs sérotoninergiques agissant préférentiellement au niveau des récepteurs 5-HT_{2C/1D/1A}, accroît la persévération dans une tâche d'alternance spatiale (Tsaltas *et al.*, 2005). Cette persévération s'amende après administration chronique d'un ISRS mais pas d'une benzodiazépine, arguant en faveur de la validité prédictive de ce modèle. Cependant la validité apparente de ce dernier est questionnable (persévération dans une unique tâche sans autres compulsions) et il reste à consolider sur le plan théorique bien qu'il souligne l'implication du système sérotoninergique dans la genèse de comportements persévératifs.

Les agonistes du récepteur à la sérotonine 5-HT_{1B} ont été montrés comme aggravant le TOC de certains patients (Gross-Isseroff *et al.*, 2004). C'est ainsi que l'effet d'un agoniste 5-HT_{1B}, le RU24969, a été étudié chez la souris (Shanahan *et al.*, 2009) avec pour résultat une augmentation de l'activité locomotrice qui suivait un schéma spatial stéréotypé⁵⁷. Cette forme de persévération locomotrice était réduite après administration chronique d'un ISRS ou de la clomipramine (Shanahan *et al.*, 2009), assurant la validité prédictive de ce modèle. De surcroît, l'absence d'effet de cet agoniste lors de l'administration d'un antagoniste 5-HT_{1B} au niveau du COF (Shanahan *et al.*, 2011), structure impliquée dans le TOC, combinée au rationnel de ce modèle (molécule aggravant le TOC), assure sa validité théorique.

L'administration de clomipramine à des rats nouveau-nés⁵⁸ entraîne à l'âge adulte l'apparition de comportement anxieux, d'enfouissement compulsif, d'accumulation de granules de nourriture mais aussi des déficits dans des tâches de *reversal learning* et de mémoire de

⁵⁶ Agonistes ou inhibiteurs de la recapture de la dopamine.

⁵⁷ Courir en cercle le long de la bordure de l'*open field*.

⁵⁸ Entre 9 et 16 jours après la naissance.

travail (Andersen *et al.*, 2010) ; donnant à ce modèle développemental une solide validité apparente. Sur le plan neurobiologique, ces animaux présentent un niveau accru d'ARNm du récepteur 5-HT_{2C} au niveau du COF et d'ARNm du récepteur D2 au niveau striatal (Andersen *et al.*, 2010) ; rendant ce modèle potentiellement valide sur le plan théorique de par l'identification de structures connues comme altérées dans le TOC. Malheureusement, ce modèle manque de validité prédictive imposant de poursuivre son étude notamment sur la capacité des thérapeutiques efficaces dans le TOC à renverser ces déficits.

Ainsi, les différents modèles pharmacologiques de la compulsion présentent globalement une meilleure validité prédictive que leurs homologues éthologiques. Cependant certains d'entre eux restent imparfaitement valides sur le plan théorique. C'est ainsi que les modèles génétiques proposent de reproduire certains aspects de la physiopathologie du TOC en les liant directement à des manipulations génétiques à même de nous révéler le substrat neurobiologique des comportements compulsifs.

3. Les modèles génétiques

Les modèles animaux se basant sur une manipulation génétique (en règle générale consistant en l'invalidation totale d'un gène d'intérêt par KO pour *knock out*) ne reposent pas sur la manipulation d'un gène identifié comme muté dans le TOC. En effet, comme nous l'avons précédemment souligné, la recherche en génétique n'a pas à l'heure actuelle produit de données fiables quant aux bases génétiques de ce trouble. Ainsi ces modèles se basent sur des similarités comportementales avec l'expression clinique du trouble découvertes de manière fortuite lors d'une manipulation génétique. Il existe un nombre important de modèles de ce genre, à la validité inégale. Nous nous focaliserons sur les trois modèles les plus prometteurs, à savoir les souris Sapap3, HoxB8 et Slitrk5 KO ; tout en passant brièvement en revue les autres modèles existants.

a. Les souris Sapap3 KO

Sapap3 (*Sap90/PSD-95-associated protein 3*) est une protéine d'échafaudage membranaire post-synaptique fortement exprimée au niveau des synapses glutamatergiques striatales et interagissant avec PSD-95 (*Post Synaptic Density Protein 95*) et les protéines de la famille Shank (Takeuchi *et al.*, 1997) pour assurer la régulation du trafic des récepteurs glutamatergiques et de leurs voies de signalisation (Scannevin & Huganir, 2000).

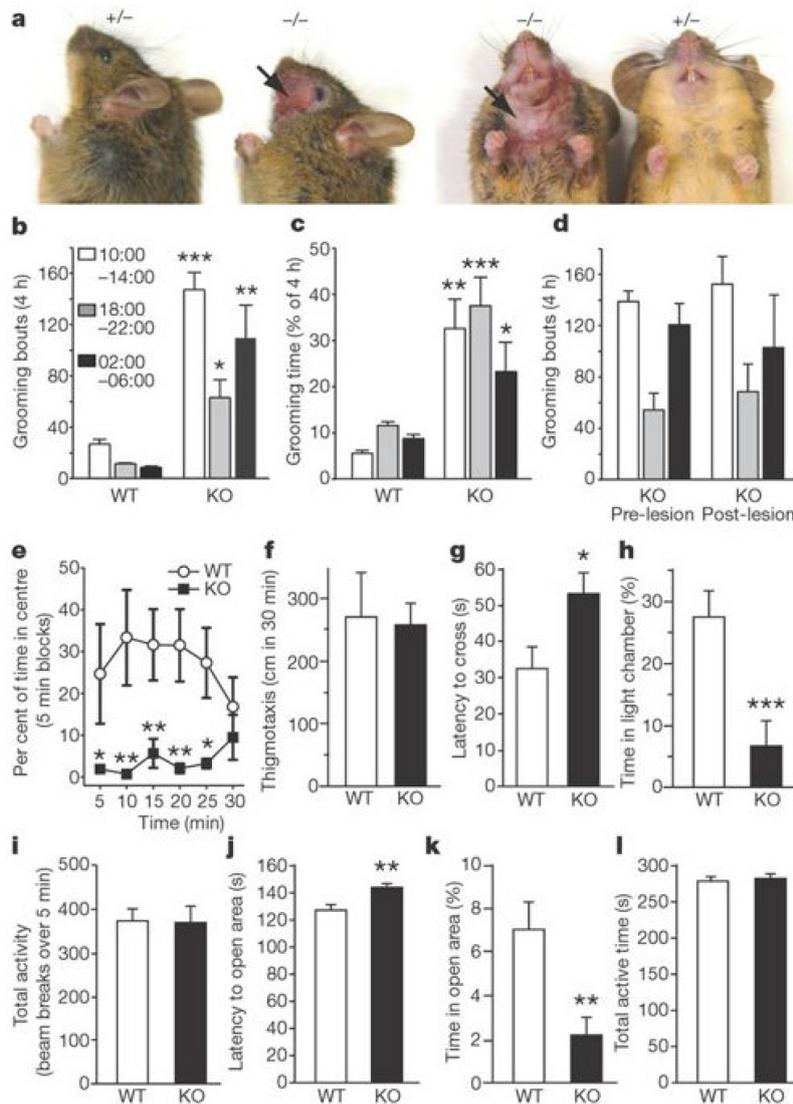


Figure 41 : Conséquences de la délétion du gène *Sapap3* chez la souris (Welch *et al.*, 2007)

Apparition de lésions cutanées de la face et du cou (a) secondaires à un accroissement des comportements de toilette compulsif tant en fréquence (b) qu'en temps total consacré (c). Ce comportement de toilette excessif se maintient malgré la présence de lésions cutanées (d). Les souris *Sapap3* KO présentent de plus un niveau d'anxiété plus élevé se traduisant par un évitement de la zone centrale d'un *open field* (e) sans atteinte de l'activité locomotrice globale (f) ; une plus grande latence à émerger de la zone sombre au test de transition clair/foncé (g) avec moins de temps passé dans la zone claire (h) sans atteinte de l'activité locomotrice globale (i) ; un plus grand temps de latence pour traverser la zone ouverte d'un labyrinthe surélevé (j) avec une réduction du temps passé dans cette zone (k) sans encore une fois de déficit dans l'activité locomotrice globale (l).

Sa délétion chez la souris entraîne l'apparition de comportements anxieux et de toilette compulsif persistant malgré l'apparition secondaire de lésions cutanées délabrantes (Welch *et al.*, 2007 – Figure 41). A ce phénotype comportemental que l'on peut rapprocher des compulsions de certaines formes de TOC et apparentés (compulsions de lavage ou bien encore trichotillomanie et dermatillomanie), s'ajoutent des altérations neurobiologiques similaires à ce que l'on peut retrouver dans le TOC. En effet, ces souris présentent des altérations de la transmission glutamatergique cortico-striatale faisant écho à l'atteinte de la boucle CSTC dans

le TOC. Plus précisément, la perte de la protéine Sapap3 entraîne des anomalies de la transmission synaptique du signal médiées par une augmentation en termes d'activité et de concentration des récepteurs NMDA dans leur forme juvénile⁵⁹ au détriment des récepteurs AMPA qui subissent une endocytose accrue (Welch *et al.*, 2007 ; Wan *et al.*, 2011). Au niveau cytotologique, il a été retrouvé chez ces souris une réduction du nombre d'interneurones inhibiteurs FS-PV (*fast spiking parvalbumin positive*) au niveau striatal (Burguiere *et al.*, 2013) expliquant possiblement l'activité accrue des MSN striataux ; renforçant ainsi l'hypothèse d'une altération de la neurotransmission au sein du circuit cortico-striatal. Une étude récente en spectro-IRM a révélé des taux plus faibles de lactate et de glutathion seulement au niveau striatal chez ces souris ; indicatif d'un hypermétabolisme⁶⁰ et d'un stress oxydatif⁶¹ de cette région (Mintzopoulos *et al.*, 2016). Une autre étude a tout récemment montré des altérations du métabolisme de la sérotonine au niveau du COF, du cortex préfrontal médian et du striatum ; et de la dopamine au niveau du COF (Wood *et al.*, 2018). Ces deux neurotransmetteurs se voient ainsi plus rapidement dégrader au sein de ces régions sans qu'il n'y ait de différence au niveau de leur concentration tissulaire⁶². Plus spécifiquement, une étude a montré un schéma d'activation pathologique du COF latéral chez ces souris avec une activité basale accrue des interneurones inhibiteurs et une activité en rafale accrue des neurones pyramidaux (Lei *et al.*, 2019). Ces altérations en termes d'activité étaient liées à une désynchronisation intra-corticale sous-tendant une altération de l'activité oscillatoire (mesure des potentiels de champs locaux). Enfin, une étude non encore publiée (Manning *et al.*, 2019) a tout récemment montré un déficit d'inhibition du réflexe de sursaut⁶³ corrélé à la sévérité du toilettage compulsif chez ces souris et similaire à ce qui est retrouvé chez les patients (Ahmari *et al.*, 2012). La sévérité de ce déficit et des comportements de toilettage compulsif était associée à une réduction de la densité des récepteurs dopaminergiques D1/2/3 au niveau du noyau du nucleus accumbens. L'ensemble de ces résultats concourt donc à l'exceptionnelle validité apparente de ce modèle qui présente des

⁵⁹ Augmentation du ratio NR_{2B}/NR_{2A}.

⁶⁰ Le lactate étant une source d'énergie pour les neurones via sa transformation en pyruvate, une activité neuronale accrue diminue les taux de lactate.

⁶¹ Le glutathion, par sa fonction d'élimination des espèces réactives de l'oxygène, prévient le stress oxydatif.

⁶² Ce qui signifie qu'il y a un plus grand *turnover* et qu'ainsi le neurotransmetteur a moins le temps d'agir de par une moindre présence au niveau de la fente synaptique.

⁶³ Phénomène neurologique dans lequel un pré-stimulus faible en intensité inhibe la réaction de sursaut à un stimulus plus intense. La réduction de l'amplitude du réflexe de sursaut reflète la capacité de filtrage sensorimoteur de l'individu et repose sur l'intégrité des circuits CSTC.

altérations au sein de structures et de systèmes de neurotransmission similaires à ce que la recherche sur le TOC a pu identifier jusqu'alors.

Concernant la validité prédictive de ce modèle, il a été montré que l'administration sub-chronique, et non aigue d'un ISRS permettait de corriger les comportements anxieux et compulsifs de ces souris (Welch *et al.*, 2007). Il en est de même pour la stimulation électrique de la capsule interne et de la portion dorsale du striatum ventral (Pinhal *et al.*, 2018) ; reflétant les résultats obtenus chez les patients traités de manière similaire (de Koning *et al.*, 2016). Ce modèle se trouve donc être valide sur le plan prédictif. Quant à sa validité théorique, elle pourrait de prime abord être questionnée. En effet, la version humaine du gène Sapap3, DLGAP3 (*Discs, Large (Drosophila) Homolog-Associated Protein 3*) n'a pas été identifiée comme impliqué dans le TOC mais dans la trichotillomanie et la dermatillomanie (Bienvenu *et al.*, 2009) ; un sous-type particulier de patients souffrant de TOC et présentant une trichotillomanie comorbide pouvant présenter un variant de ce gène⁶⁴ (Züchner *et al.*, 2009). Cependant, nous avons vu que ce gène est impliqué dans la transmission glutamatergique cortico-striatale. Or un faisceau d'arguments tend à montrer l'implication de cette neurotransmission dans le TOC comme précédemment montré (B.II.2.b, page 70) ; avec une hyperactivité de ce système et une réponse thérapeutique aux anti-NMDA (les récepteurs NMDA étant hyperactifs chez ce modèle murin). Ainsi, la validité théorique de ce modèle ne résiderait pas tant dans la manipulation spécifique de ce gène, que dans les conséquences d'une telle manipulation sur la transmission glutamatergique cortico-striatale.

b. Les souris HoxB8 et Slitrk5 KO : des similarités avec les Sapap3 KO

Les protéines Slitrk (*SLIT and NTRK-like proteins*) sont des protéines transmembranaires exprimées dans l'ensemble du tissu cérébral et impliquées dans la croissance des neurites et la survie neuronale (Proenca *et al.*, 2011). L'identification par certaines études de variants du gène codant pour Slitrk1 avec le TOC (Ozomaro *et al.*, 2013) et le syndrome de Gilles de la Tourette (Karagiannidis *et al.*, 2012), explique l'intérêt porté à cette famille de gènes dans l'étude des comportements compulsifs. Cependant, les souris KO pour Slitrk1 ne présentent pas de comportements apparentés aux compulsions ni aux tics (Katayama *et al.*, 2010). D'autres souris KO pour un autre membre de la famille Slitrk, Slitrk5, présentent quant

⁶⁴ 4,2 % des patients présentant un TOC et/ou une trichotillomanie contre 1,1 % des sujets sains.

à elle un phénotype comportemental identique à celui des souris Sapap3 KO qui se trouve aussi corrigé par l'administration chronique d'un ISRS (Shmelkov *et al.*, 2010). Sur le plan neurobiologique, elles présentent une expression plus élevée de FosB au niveau du COF indicatif d'une hyperactivité de cette structure similaire à ce que l'on retrouve dans le TOC. Au niveau structurel, le striatum de ces souris est réduit en termes de volume, ce qui est l'inverse de ce que l'on retrouve chez les patients souffrant de TOC. Sur le plan cytologique, les MSN striataux de ces souris présentent une arborisation dendritique moins dense et complexe comparée aux souris sauvages. Ces souris présentent aussi une altération de la neurotransmission glutamatergique cortico-striatale mais sensiblement différente de ce que l'on retrouve chez les souris Sapap3 KO ; avec une diminution du nombre de récepteurs NMDA au niveau striatal et une amplitude de décharge diminuée des neurones striataux en réponse à une stimulation des fibres corticales afférentes. Ainsi, les souris Slitrk5 KO représentent un modèle à la bonne validité apparente, tant sur le plan comportemental que neurobiologique, et prédictive. Concernant la validité théorique, la même remarque faite aux souris Sapap3 KO s'applique. En effet, bien que certaines études en génétique ont pu identifier des variants rares du gène Slitrk5 impactant la synaptogénèse au sein des patients souffrant de TOC (Song *et al.*, 2017), c'est la conséquence de sa délétion sur la transmission glutamatergique cortico-striatale qui supporte le mieux sa validité théorique.

HoxB8 fait partie du complexe Hox (*Homeobox-containing*), une famille de 39 facteurs de transcription déterminant l'axe antéro-postérieur au cours du développement (Capecci, 1997). HoxB8 est exprimé au niveau cérébral dans la microglie d'origine hématopoïétique (Chen *et al.*, 2010), une population de macrophages cérébraux ; sa délétion chez la souris entraînant l'expression du même phénotype comportemental que les deux précédents modèles (Greer & Capecci, 2002 ; Nagarajan *et al.*, 2018). L'administration chronique d'un ISRS permet de normaliser les comportements de toilette compulsif et anxieux (Nagarajan *et al.*, 2018). Sur le plan neurobiologique, les souris HoxB8 KO présentent une densité dendritique et synaptique spécifiquement accrue au niveau du cortex frontal et globalement décréue au niveau striatal avec toutefois un accroissement spécifique de cette densité au niveau des régions dorso- et ventro-médiales du striatum (Nagarajan *et al.*, 2018). Sachant que la potentialisation à long terme induite par l'activité corticale (et non intra-striatale) est plus élevée chez ces souris (Nagarajan *et al.*, 2018), ceci est indicatif d'une augmentation de l'activité glutamatergique cortico-striatale. Ainsi, ce modèle présente une bonne validité apparente et prédictive ; bien qu'il reste à déterminer comment la perte de HoxB8 au niveau microglial mène à ce tableau. Sa

validité théorique semble quant à elle moindre de par l'implication d'un gène jamais soupçonné comme impliqué dans le TOC. Cette réserve ne suffit cependant pas à remettre en cause la validité théorique de ce modèle qui, tout en reproduisant l'altération de la transmission glutamatergique cortico-striatale, met en avant l'implication du système immunitaire dans la physiopathologie du TOC. En effet, l'implication de ce système a été théorisée de par l'observation de TOC secondaire à une infection streptococcique⁶⁵ (Snider & Swedo, 2004). Ainsi certains auteurs (Rotge *et al.*, 2010) ont pu proposer un modèle associant la dysfonction du système glutamatergique cortico-striatal à des altérations du système immunitaire. Cependant cette hypothèse reste spéculative et repose sur encore peu de données en faveur d'altérations immunitaires⁶⁶ dans le TOC non secondaire à une infection streptococcique (Marazziti *et al.*, 2018). Les souris HoxB8 KO permettent ainsi de renforcer cette hypothèse et motivent la poursuite des recherches sur l'implication du système immunitaire dans la physiopathologie du TOC.

Ces trois modèles sont de fait adaptés pour l'étude des comportements compulsifs apparentés au TOC. En reproduisant des altérations tant comportementales que neurobiologiques, ils sont à même de nous révéler des pistes d'intérêt pour la compréhension du trouble mais aussi l'élaboration de nouvelles thérapeutiques.

c. Autres modèles

De par sa validité théorique, les souris Slc1a1 KO constituent un autre modèle a priori intéressant pour l'étude de la compulsion. En effet, Slc1a1 est un gène codant pour le transporteur du glutamate EAAT3 et identifié de manière consistante dans le TOC (Stewart *et al.*, 2013a). De plus ce gène est fortement exprimé dans les régions cortico-striatales impliquées dans le TOC (Nieoullon *et al.*, 2006). Cependant ce modèle pêche fortement par son manque de validité apparente et prédictive. En effet, les souris Slc1a1 KO sont exemptes de tout comportements compulsifs ou de stéréotypies et ne se caractérisent que par un plus haut niveau d'agression et un aspect ébouriffé traduisant une altération du comportement de toilettage sans que celui-ci ne soit exagérément exprimé (Peghini *et al.*, 1997). Au niveau neurobiologique,

⁶⁵ Ces TOC rencontrés principalement chez l'enfant rentrent dans la catégorie des PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*).

⁶⁶ Niveau plus élevé de cytokines pro-inflammatoires ; présence d'auto-anticorps anti-ganglions de la base ; déséquilibre dans le ratio lymphocytaire T8/T4.

ces souris se caractérisent par une dégénérescence cérébrale accélérée (Aoyama *et al.*, 2006). Sachant de plus que l'effet des ISRS n'a pas été évalué chez ce modèle, les souris *Slc1a1* KO ne présentent que peu d'intérêt dans le cadre de la recherche sur le TOC.

Les souris D1CT représentent un des tout premiers modèles de comportement répété (Campbell *et al.*, 1999). Ces souris expriment au sein des neurones exprimant le récepteur dopaminergique D1, une toxine cholérique activant de manière chronique une protéine G stimulant l'adénylate cyclase et augmentant ainsi le taux d'AMPc. Cette manipulation entraîne une hyperactivité de la boucle CSTC sous-tendant la répétition de tous les comportements normaux, des morsures répétitives non agressives de la fratrie pendant le toilettage et des sauts répétitifs. Ce modèle se caractérise de plus par un niveau plus élevé d'anxiété (McGrath *et al.*, 1999). Ainsi, ce modèle présente une bonne validité apparente mais une absence de validité théorique (inhérente à son mode de création) et prédictive (absence d'évaluation de l'effet d'une thérapeutique efficace dans le TOC).

Les modèles élaborés initialement pour l'étude des troubles du spectre autistique (TSA) pourraient présenter un intérêt pour l'étude des comportements compulsifs. En effet, les souris *Cntnap2* (Peñagarikano *et al.*, 2011), *Neurexin1* (Etherton *et al.*, 2009), *Shank3* (Peça *et al.*, 2011) et *Integrin β 3* (Carter *et al.*, 2011) KO présentent toutes des comportements répétés en sus des déficits sociaux pertinent pour les TSA ; les souris *Cntnap2* et *Shank3* KO présentant de plus des altérations au niveau striatal. Ainsi, bien que ces modèles présentent une validité théorique pertinente seulement pour les TSA de par le ciblage de gènes identifiés dans ces troubles, et une absence de validité prédictive pertinente pour le TOC ; ils auraient un intérêt pour l'étude des bases cortico-striatales des comportements compulsifs (Kalueff *et al.*, 2016). Ceci est d'autant plus vrai quand on se place dans une perspective transnosographique.

III. Quid de la flexibilité cognitive ?

1. Une dimension peu étudiée dans les modèles de compulsion

Très peu d'études se sont intéressées à évaluer la flexibilité cognitive chez des modèles animaux de comportements compulsifs, avec seulement sept études identifiées sur PubMed, dont deux sur la souris *Sapap3* KO.

Tanimura *et al.* (2008) ont évalué chez les souris sylvestres la flexibilité dans une tâche de *reversal learning* spatial reposant sur un labyrinthe en T. La performance à cette tâche

corrélait négativement avec le degré de stéréotypies de ces souris⁶⁷. Chose intéressante, ils ont aussi démontré l'influence des conditions de vie de la souris sur ses performances : un environnement enrichi entraînait de meilleures performances concomitamment à une décroissance des comportements stéréotypés.

Andersen *et al.* (2010) ont étudié la flexibilité cognitive chez les rats exposés à la clomipramine en néo-natal via l'utilisation d'une tâche de *reversal learning* spatial basée sur un labyrinthe à 4 bras. Ils ont retrouvé un déficit de flexibilité se manifestant par un plus grand nombre d'erreurs après renversement des contingences comparé aux rats contrôles. De manière contre-intuitive⁶⁸, il ne s'agissait pas d'erreurs persévératives, mais d'erreurs régressives⁶⁹.

Amodeo *et al.* (2012) ont révélé chez les souris BTBR T+ tf/J, une lignée de souris présentant naturellement un comportement de toilettage compulsif, un déficit dans une tâche de *reversal learning* spatial (latéralisation de la récompense dans une cage séparée en deux) dans sa version probabiliste ; la version déterministe ne révélant pas de déficit. Similaire à la précédente étude, ce déficit n'engendrait pas un plus grand nombre de réponses persévératives après renversement, mais un plus grand nombre d'erreurs régressives.

Hatalova *et al.* (2014) ont montré chez des rats traités de manière chronique au quinirole un déficit de flexibilité dans une tâche de *reversal learning* spatial reposant sur un carrousel divisé en 6 secteurs dont un est aversif par la délivrance de chocs électriques. Lors du renversement des contingences, le secteur opposé au secteur précédemment aversif devient lui-même aversif ; les rats devant apprendre à éviter ce nouveau secteur. Les rats traités au quinirole mettaient ainsi plus de temps à apprendre cette nouvelle association. Chose intéressante et faisant écho aux études précédentes, le déficit de ces rats ne s'accompagnait pas d'une plus grande persévération⁷⁰.

Allen *et al.* (2017) ont quant à eux montré chez un modèle d'anorexie mentale exprimant un comportement de course compulsive dans une roue en contexte de déprivation de nourriture

⁶⁷ Plus elles étaient stéréotypées, plus elles faisaient d'erreurs.

⁶⁸ Il est communément admis qu'un déficit dans ce type de tâche se manifeste par une plus grande persévération dans la réponse précédemment récompensante.

⁶⁹ Erreur suivant une réponse correcte. L'animal, bien qu'ayant choisi la bonne localisation lors du précédent essai, va ainsi s'orienter vers la localisation qui n'est plus récompensée.

⁷⁰ Une persévération dans cette tâche se manifesterait par un évitement persévératif de la précédente zone aversive.

volontaire, un déficit de flexibilité dans une tâche d'*intra/extra-dimensional set shifting*. Ce déficit s'exprimait spécifiquement dans la phase de renversement intra-dimensionnel⁷¹ et non extra-dimensionnel.

Boom *et al.* (2019) ont montré un déficit de flexibilité dans une tâche de *reversal learning* spatial, les souris Sapap3 KO ayant des difficultés à réacquérir la nouvelle association après renversement des contingences ; sans que cela ne soit lié à un plus grand nombre d'erreurs persévératives. Fait intéressant, ce déficit n'était pas corrélé à la sévérité du toilettage compulsif ou au niveau d'anxiété. Cependant, l'arrêt de la tâche après 36 sessions suivant le renversement laisse en suspens le fait de savoir si les souris Sapap3 KO auraient été en mesure de réacquérir la nouvelle association. En effet, 6 des 18 souris Sapap3 KO incluses, soit un tiers de l'effectif, ont été exclues des analyses car elles n'avaient pas atteint le critère de 70 % de bonnes réponses dans les 10 dernières sessions avant renversement (sur 36 sessions). Ceci est indicatif d'un possible déficit d'apprentissage chez les souris Sapap3 KO ; déficit qui pourrait expliquer le déficit post-renversement. Il aurait ainsi fallu conditionner le renversement des contingences et la fin de la tâche à un critère d'apprentissage et non à un nombre de sessions défini a priori ; ce qui aurait permis de lever ces ambiguïtés.

Manning *et al.* (2018) ont quant à eux aussi montré un déficit de flexibilité dans une tâche de *reversal learning* spatial chez ces souris, sans que les performances dans la tâche ne soient corrélées à la sévérité du toilettage compulsif. Contrairement à l'étude précédente, toutes les souris ont acquis l'association localisation – récompense ; mettant à distance l'hypothèse d'un déficit général d'apprentissage. Cependant le déficit était particulier dans cette étude, un seul sous-groupe de souris Sapap3 KO étant déficitaire et leur déficit s'exprimant par des réponses persévératives et un désengagement progressif de la tâche après un premier renversement des contingences. Lors du deuxième renversement qui survenait après 5 sessions, ce même groupe réinvestissait la tâche avec des performances similaires au sous-groupe de souris Sapap3 KO non déficitaire et aux souris sauvages. Ce résultat est intéressant de par la mise en évidence d'une hétérogénéité au sein de ce modèle faisant écho à l'hétérogénéité clinique du TOC. Cette hétérogénéité pouvant s'expliquer par une dérive génétique ou des facteurs environnementaux, les auteurs ont vérifié la concordance des performances entre souris issues d'une même portée et souris ayant partagé la même cage. Ils ont ainsi pu écarter ces

⁷¹ Apparenté au *reversal learning*.

hypothèses. Ils ont enfin mesuré l'activité cérébrale par le biais d'un marquage cFos peu après renversement des contingences et ont ainsi montré une corrélation négative entre l'activité du cortex préfrontal médian et les performances post-renversement chez les seules souris Sapap3 KO.

Ces études tendent ainsi à montrer que les comportements compulsifs sont associés à un déficit de flexibilité cognitive. Cependant les études réalisées chez les souris Sapap3 KO, le modèle le plus pertinent pour le TOC, tendent à montrer que ce déficit n'est pas corrélé à la sévérité de ces comportements et représenterait ainsi un trait indépendant non causal. Fait important, la majorité de ces études ont révélé que ce déficit de flexibilité n'était pas sous-tendu par une persévération accrue faisant suite au renversement des contingences. Enfin, une de ces études fait écho aux résultats de mes travaux qui seront détaillés dans la partie expérimentale, en soulignant l'intérêt de considérer une éventuelle hétérogénéité au sein du modèle étudié.

2. Des méthodes d'évaluation critiquables

Les résultats précédemment cités, bien qu'intéressants, nécessitent toutefois d'être interprétés avec précaution car non dénués de limitations. Ces limitations concernent tant leur transposition à l'humain que les conditions de leur obtention.

a. Un manque de validité trans-espèces

La plupart des outils d'évaluation comportementale ont été développés indépendamment au sein des différentes espèces. Ainsi, les tentatives de transposer les résultats comportementaux d'une espèce à l'autre ont traditionnellement été limitées par plusieurs facteurs, au premier rang desquels la correspondance limitée entre les tâches développées chez l'humain et l'animal. Les études précédemment passées en revue sur la flexibilité cognitive dans les modèles animaux de comportements compulsifs en sont une parfaite illustration : bien que les paradigmes utilisés, à savoir le *reversal learning* et l'*intra/extra-dimensional set shifting*, semblent similaires à ce qui se fait chez l'homme avec des stimuli visuels ; ils sont basés sur des stimuli tactiles ou olfactifs ou, dans la plupart des cas, sur une discrimination spatiale.

Cette divergence entre les espèces dans les modalités sensorielles utilisées entrave la bonne transposition à l'homme des données obtenues chez l'animal et vice versa (Hvoslef-Eide *et al.*, 2015). Certains pourraient arguer qu'il serait contre-productif de se baser sur une analogie stricte entre humain et animal, la vue étant par exemple un sens moins développé chez le

rongeur ; et qu'il serait ainsi plus sage de se fier à une modalité sensorielle naturellement plus développée chez l'espèce étudiée, comme l'odorat pour le rongeur, pour s'assurer qu'un déficit n'est pas dû à une difficulté à distinguer les stimuli. Cependant il a été montré que les processus neurobiologiques à l'œuvre dans une tâche diffèrent selon le type de stimuli utilisé. En effet, dans le cas qui nous intéresse de la flexibilité cognitive, il a pu être montré chez des sujets humains sains que la déplétion en sérotonine impactait négativement les performances dans une tâche de *reversal learning* non spatiale (Murphy *et al.*, 2002). Un déficit similaire a pu être montré chez des Ouistitis (Clarke *et al.*, 2007) et des rats (Lapiz-Bluhm *et al.*, 2009) avec un même paradigme non spatial. Mais quand un paradigme spatial était utilisé, ce déficit n'était plus retrouvé (van der Plasse & Feenstra, 2008), indiquant un rôle de la sérotonine limité aux seuls renversements non spatiaux. Ceci démontre l'importance de développer des tâches similaires entre espèces ; ce d'autant plus que l'utilisation de capacités spécifiques à une espèce⁷² ne permet pas de générer des données facilement transposable à l'humain (Sarter & Berntson, 1999). Au contraire, plus on s'éloigne des capacités/comportements propres à une espèce, plus il est probable d'évaluer une fonction/mécanisme transcendant la barrière de l'espèce (Sarter, 2004).

Ainsi, afin d'améliorer la validité prédictive des données issues des procédures utilisées en expérimentation animale pour le comportement humain, il y a tout intérêt à développer ces procédures en parallèle, assurant ainsi que les paramètres des tâches et leurs propriétés psychométriques soient aussi similaires que possible (Der-Avakian *et al.*, 2016 ; Eilam, 2017). Ces études trans-espèces sont essentielles à l'obtention de données difficilement accessibles en se focalisant sur une seule espèce (Mishra & Gazzaley, 2016) ; ce en utilisant des méthodologies complémentaires chez l'animal et l'humain dans le cadre d'une même étude (Perry *et al.*, 2009 ; Nithianantharajah *et al.*, 2013). Certaines équipes ont commencé à transposer aux rongeurs les paradigmes expérimentaux utilisés chez l'homme de manière similaire en utilisant des écrans tactiles pour présenter des stimuli visuels (Brigman *et al.*, 2010a ; Bussey *et al.*, 2012). Toutefois, ils restent minoritaires ; pratiquement aucune étude n'évaluant en parallèle patients et modèle animal (Mishra & Gazzaley, 2016).

⁷² Comme l'utilisation de stimuli olfactifs chez le rongeur.

b. Un manque de validité écologique

Les procédures expérimentales utilisées chez le rongeur reposent classiquement sur la réalisation d'une privation alimentaire et l'évaluation au cours de sessions multiples de travail intense imposant des manipulations quotidiennes sans respect du rythme physiologique de l'animal. Il a été démontré que de telles procédures sont source de stress chez les animaux et entraînent donc un biais significatif dans l'interprétation des résultats obtenus, tant comportementaux que neurobiologiques (Guarnieri *et al.*, 2012 ; Sorge *et al.*, 2014 ; Neely *et al.*, 2018). Ceci est d'autant plus vrai dans l'étude de la flexibilité cognitive, le sujet de cette thèse, qui a été montrée comme négativement impactée par un stress répété⁷³ (Hurtubise & Howland, 2017).

Ces facteurs ne sont pas pleinement pris en compte dans la grande majorité des études sur modèles animaux ; très peu d'équipes s'y intéressent en développant des procédures entièrement automatisées qui permettent à l'animal de vivre et de travailler à son rythme dans l'appareil expérimental sans être soumis aux facteurs de stress précédemment cités (Rommelink *et al.*, 2016 ; Maroteaux *et al.*, 2018 ; Torquet *et al.*, 2018). Ce type de procédure permet également l'acquisition d'une importante quantité de données, renforçant la validité des résultats obtenus par la répétition des évaluations dans le temps ; ce sans prolonger la durée de l'expérimentation.

⁷³ Les rongeurs soumis à un stress répété démontrent des performances altérées dans des paradigmes de *reversal learning* et d'*intra/extra-dimensional set shifting*.

D. Synthèse et objectifs

Nous avons pu voir dans cette première partie théorique que le TOC, trouble caractérisé par l'existence de comportements compulsifs et d'obsessions, est un trouble hétérogène dans son expression clinique. Les différents modèles psychologiques du TOC ont historiquement mis en avant la primauté de l'obsession et de l'anxiété qu'elle génère dans l'expression du trouble ; la compulsion n'étant conceptualisée que comme une réponse à celles-ci visant à atténuer la détresse engendrée. Cependant des travaux récents ont pu montrer que la compulsion est au contraire au cœur de ce trouble qui serait sous-tendu par un déficit du système sous-tendant les comportements dirigés vers un but. Obsessions et anxiété seraient ainsi considérées comme des conséquences, résultant par exemple d'une rationalisation post hoc source d'angoisse. Cette perspective est notamment cohérente avec l'évolution historique de la nosographie qui a vu le TOC sortir de la catégorie des troubles anxieux dans la 5^e version du DSM, pour former sa propre catégorie, plus proche des comportements répétés.

Sur le plan neuropsychologique, le TOC se caractérise par de nombreux déficits à travers un grand nombre de domaines allant de la mémoire à la planification, en passant par l'inhibition et la flexibilité. Cependant ces déficits sont minimes avec de faibles tailles d'effet. Cette observation peut trouver sa source dans l'hétérogénéité du trouble. En effet, certaines études ont révélé des profils neuropsychologiques différents selon le sous-type clinique considéré. Or la plupart des études réalisées dans le TOC considèrent celui-ci comme homogène, impactant la fiabilité des résultats obtenus. Parmi ces dimensions, un intérêt tout particulier est porté à la flexibilité cognitive. En effet, cette dimension reflète la capacité d'un individu à s'adapter aux changements environnementaux. Or les patients, de par leurs compulsions, semblent présenter un déficit dans cette dimension en poursuivant une action malgré son inadaptation. Cependant les études sont contradictoires selon le paradigme utilisé. En effet, les patients se montrent déficitaires dans des paradigmes nécessitant de switcher son attention d'une dimension d'un stimulus à une autre. Les résultats sont cependant contradictoires quand il s'agit de renverser une association stimulus – récompense ou de jongler avec plusieurs règles (forme de flexibilité de plus haut niveau). Considérant son lien potentiel avec la compulsion, la flexibilité cognitive est un phénotype intermédiaire d'intérêt, son étude rentrant dans le cadre du projet RDoC promouvant une approche dimensionnelle dans l'étude des bases neurobiologiques des troubles psychiatriques.

Considérant d'ailleurs les bases neurobiologiques de ce trouble, plusieurs décennies de recherche pointent de manière consistante vers une atteinte des circuits cortico-striataux dans

leurs composantes orbitofrontale et cingulaire antérieure ; et frontopariétal incluant la région préfrontale dorsolatérale. Les premiers sous-tendent l'adaptation comportementale, et donc la flexibilité cognitive, en assurant par exemple le monitoring et la prédiction des conséquences d'une action et la détection des conflits/erreurs ; alors que le deuxième sous-tend les fonctions exécutives (mémoire de travail, attention, etc...) et joue donc un rôle primordial dans la genèse de comportements dirigés vers un but. On voit ainsi comment l'atteinte de ces circuits pourrait aboutir à l'expression clinique du TOC. Cependant, la nature des altérations retrouvées⁷⁴, voir même les régions cérébrales impliquées au sein de ces circuits, diffèrent d'une étude à l'autre. Là aussi l'hétérogénéité du trouble pourrait expliquer ces divergences du fait qu'il a été montré des atteintes cérébrales différentes en fonction du sous-type clinique considéré. L'efficacité récemment démontrée de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence du noyau subthalamique dans le TOC, a été un argument en faveur de l'étude de l'implication de cette structure dans sa physiopathologie. En effet, de par son rôle central dans l'activité de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale et sa connexion directe avec les régions corticales impliquées dans le TOC, le noyau subthalamique pourrait avoir un rôle primordial dans la genèse du trouble. De récentes études, bien qu'encore peu nombreuses, vont dans ce sens en ayant montré des schémas d'activation altérés tant au repos que lors de la provocation des symptômes du TOC. De surcroît le noyau subthalamique a aussi été montré par certaines études comme un support de la flexibilité cognitive.

Sur le plan génétique, les études menées jusqu'alors se sont révélées incapables de mettre en évidence le substrat génétique du trouble. Cette incapacité résulte principalement de la non considération de son hétérogénéité clinique. Cependant des pistes ont émergé avec notamment la mise en évidence de l'implication probable du système glutamatergique. Cette hypothèse rejoint les données d'imagerie cérébrale soulignant l'hyperactivité des circuits cortico-striataux et frontopariétaux pouvant être sous-tendue par une altération de ce système excitateur. Les récentes études montrant l'efficacité dans le TOC de l'administration d'un traitement anti-glutamatergique constituent aussi un argument en faveur de cette hypothèse.

Nous avons pu aussi montrer l'intérêt des modèles animaux de la compulsion dans l'étude du TOC. En effet, ils permettent de tester les hypothèses formulées à partir des données humaines en allant moduler directement les réseaux neuronaux d'intérêt et vérifier ainsi leur implication dans l'expression du trouble. Différents modèles ont été élaborés avec plus ou moins

⁷⁴ Hyper ou hypoactivité ; perte de substances grises ou au contraire accroissement ; etc...

de validité. L'un de ces modèles se démarque des autres par sa validité exceptionnelle tant apparente, que prédictive et théorique : les souris Sapap3 KO. En effet, ces souris reproduisent de multiples facettes du trouble à la fois au plan clinique avec le comportement de toilettage compulsif et la réponse aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; qu'au plan neurobiologique avec des altérations de la transmission glutamatergique cortico-striatale et une atteinte prédominante dans les régions orbitofrontale et striatale de ce circuit faisant écho aux données obtenues chez les patients. Deux études récentes pointant de plus vers un probable déficit de flexibilité cognitive chez ces souris et la présence d'une hétérogénéité phénotypique, confortent son utilisation dans l'étude des bases neurobiologiques et neurocognitives de la compulsion.

Cependant les études menées chez ce modèle, et les modèles animaux en général, ne sont pas dénuées de biais comme nous l'avons souligné au chapitre précédent. En effet, elles manquent de validité écologique en utilisant des procédures sources de stress⁷⁵ biaisant les résultats obtenus tant sur le plan comportemental que neurobiologique ; la flexibilité cognitive y étant très sensible. A cela s'ajoute l'utilisation de tâches comportementales différentes de celles utilisées chez l'humain, notamment quand elles s'appuient sur un paradigme spatial ; ceci pouvant potentiellement entraver la transposition à l'humain des résultats obtenus chez l'animal.

A l'aune de ces données, l'objectif de ce travail de thèse est triple : développer une procédure expérimentale chez l'animal permettant de limiter les biais précédemment cités – étudier la flexibilité cognitive de manière similaire chez l'homme et l'animal pour confirmer la présence d'un déficit chez les sujets compulsifs – étudier le lien entre la flexibilité cognitive et la compulsion⁷⁶ au sein d'une approche translationnelle trans-espèces.

Le premier objectif est un préliminaire essentiel à la réalisation des deux autres. Pour ce faire j'ai adapté un modèle de cage expérimentale existante en automatisant la réalisation de la tâche comportementale et la délivrance de nourriture de sorte à ce que la souris puisse vivre à l'intérieur de manière prolongée et être continuellement exposée à la tâche. Ainsi, l'animal travaille à son rythme sans subir de privation de nourriture, ni de manipulation quotidienne.

Pour réaliser le deuxième objectif, j'ai élaboré une tâche de *reversal learning* similaire entre l'humain et la souris. J'ai ensuite inclus un effectif suffisant de patients souffrant de TOC

⁷⁵ Privation de nourriture, manipulations pluriquotidiennes, non-respect du rythme physiologique en imposant des sessions intensives de travail.

⁷⁶ Le déficit de flexibilité est-il un trait indépendant de la présence ou non de compulsions ; ou est-il au contraire dépendant de l'expression clinique avec donc un possible rôle causal ?

et de souris Sapap3 KO pour prendre en compte l'hétérogénéité phénotypique du trouble dans l'analyse des performances. Je me suis ensuite attaché à distinguer erreurs persévératives et erreurs régressives pour voir si la présence d'un déficit de flexibilité s'accompagnait d'une plus grande tendance à persévérer.

La réalisation du troisième objectif reposait sur une étude de manipulation pharmacologique chez la souris Sapap3 KO et une étude de neuromodulation dans les deux espèces. La première étude visait à étudier l'effet de l'administration de fluoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, sur la performance de ces souris dans ma tâche de *reversal learning*. La deuxième visait à étudier l'effet de la modulation du noyau subthalamique sur les performances dans cette tâche parallèlement à l'effet sur la compulsion ; à la fois chez des patients implantés à son niveau et des souris grâce à l'optogénétique. L'utilisation de l'optogénétique chez la souris permettait de plus de tester plusieurs schémas de modulation et ainsi donner un indice sur le mécanisme d'action de la stimulation du noyau subthalamique chez les patients.

Partie expérimentale

A. Développement d'un système automatisé d'évaluation comportementale écologique du rongeur

I. Introduction

Comme nous avons pu le souligner dans la partie précédente, les procédures généralement utilisées dans l'évaluation comportementale du rongeur sont imparfaites. Elles requièrent en effet une privation de nourriture pour maintenir un niveau de motivation suffisant chez le rongeur pour qu'il réalise la tâche. Cette privation est source de stress et va affecter le comportement du rongeur (Guarnieri *et al.*, 2012). Il en va de même pour la réalisation de sessions quotidiennes de test comportemental irrespectueux du rythme physiologique de l'animal⁷⁷ qui impose donc la manipulation pluriquotidienne des rongeurs testés (Sorge *et al.*, 2014 ; Neely *et al.*, 2018). La majoration du stress causée par ces procédures est une problématique importante dans mon travail de thèse focalisé sur la flexibilité cognitive. En effet, cette dimension est modulée par le niveau de stress ; des souris stressées de manière chronique présentant des déficits dans des tâches évaluant la flexibilité cognitive (Hurtubise & Howland, 2017).

L'autre problématique de ces procédures classiques réside dans la quantité et la fiabilité des données recueillies. En effet, la nécessité de faire passer chaque animal un par un dans des sessions durant entre 30 minutes et 1 heure en règle générale, est très coûteux en temps⁷⁸ avec un rendement peu optimal. Procéder ainsi ne permet pas d'inclure un nombre important d'animaux dans l'étude, impactant négativement la puissance des analyses statistiques subséquentes et donc la fiabilité des résultats obtenus. Ce coût en termes de temps est aussi une entrave à la répétition de la mesure d'intérêt⁷⁹, comme cela se fait chez l'homme, avec ainsi une confiance limitée dans les résultats produits par une seule mesure pouvant être influencée par de multiples facteurs environnementaux ou inhérent à l'état propre de l'animal au moment de la mesure.

⁷⁷ Certaines études évaluent leurs rongeurs dans la phase diurne de leur cycle ; ce qui est un contre-sens quand on sait que ces animaux sont nocturnes.

⁷⁸ Dans le cas du *reversal learning*, il faut compter une vingtaine de jours pour obtenir un seul renversement comme nous le verrons par la suite.

⁷⁹ Dans le cas du *reversal learning*, les résultats se fondent la plupart du temps sur un voire deux renversements.

Il a été ainsi important de développer une procédure expérimentale qui ne reproduise pas ces défauts, en mettant l'accent sur le caractère écologique de l'évaluation et l'acquisition rapide et répétée de données. La validité écologique de ma procédure repose sur l'adaptation d'un dispositif expérimental existant pour le rendre propre à héberger de manière prolongée une souris et à lui permettre de réaliser ma tâche d'intérêt sans aucune intervention humaine, à son rythme, sans privation de nourriture. Cette adaptation a nécessité l'automatisation de ma tâche de *reversal learning* pour que la souris puisse déclencher d'elle-même chaque essai et recevoir sa nourriture en fonction de ses performances. Cette adaptation couplée à la mise en série de huit cages expérimentales, a aussi été la source d'une acquisition plus rapide des données par la passation de plusieurs souris simultanément ; avec répétition de la mesure d'intérêt.

II. Développements matériels et logiciels

La cage expérimentale adaptée était le modèle ENV-007CTX de chez Med Associates (Vermont, USA). Elle avait une dimension intérieure de 30.5 cm de large, 24.1 cm de long et 29.2 cm de haut. La grille en constituant le sol a été recouverte d'un bac en acier inoxydable pour recevoir la litière. Sur la paroi gauche, ont été installés deux écrans tactiles capacitifs TFT de 2,8" (référence #2090, Adafruit, New York, USA) placés de part et d'autre de la paroi et au-dessus du bac contenant la litière grâce à des inserts en plastique spécialement conçus par moi-même et fabriqués par la société Aplastic94 (Vitry sur Seine). L'utilisation d'écran tactile capacitif assurait de pouvoir détecter le toucher par la patte ou le nez d'une souris⁸⁰. Chacun d'eux était contrôlé par un Arduino (modèle Leonardo, Adafruit). Sur la paroi droite a été placé un distributeur de granulés modèle ENV-203-20 de chez Med Associates et délivrant des granulés de nourriture de 20 mg (référence 5TUL, Test Diet, Missouri, USA) dans une mangeoire (modèle ENV-303WX, Med Associates) équipée d'un détecteur infrarouge (ENV-303HDW, Med Associates) et placée centralement. Un biberon d'eau (modèle ENV-350RMX, Med Associates) était situé sur la gauche de la mangeoire. Au plafond, une micro caméra (700TVL Super HAD CCD II avec objectif de 2,8 mm, Sony, Japon) associée à une LED rouge pour la vision nocturne (5 mm, 55 cd) ont été fixées au centre et un spot LED de 6W a été placé à la verticale de la mangeoire et incliné vers les écrans tactiles pour faire office de stimulus aversif. Le dispositif (Figure 42) était relié grâce au module d'E/S⁸¹ (modèle DIG-

⁸⁰ Parties du corps constituées de tissus cutanés à même d'entraîner un changement de conductance de la surcouche capacitive et donc une réponse.

⁸¹ Entrées/Sorties.

716B, Med Associates) à un ordinateur de bureau opérant sous le système d'exploitation Windows 7 et équipé de la carte d'interface PCI DIG-700P2-R2 de chez Med Associates. La caméra était quant à elle reliée à une carte d'acquisition vidéo USB générique via une prise CVBS. Elle permettait la surveillance continue de la souris.



Figure 42 : Dispositif expérimental automatisé

Gauche : Vue extérieure du dispositif centrée sur le système électronique conçu par mes soins raccordant l'Arduino dans le boîtier blanc à l'écran tactile en-dessous.

Droite : Vue intérieure avec l'écran tactile en 1, la LED rouge de vision nocturne en 2, le spot LED aversif en 3, la caméra en 4, l'orifice du biberon en 5 et la mangeoire en 6.

La difficulté dans l'interfaçage des éléments mis au point et le module d'E/S de chez Med Associates résidait dans la particularité du fonctionnement de ce dernier. En effet, il utilisait une logique inverse⁸² pour contrôler les différents éléments d'origine ; avec de surcroît l'utilisation d'un courant de 28 V au lieu des 5 V utilisés dans les systèmes logiques usuels comme l'Arduino. Ceci m'imposa de créer un circuit d'interfaçage pour recevoir les sorties du module de Med Associates ; circuit constitué d'un pont diviseur de tension en amont des entrées logiques de mes Arduino et systèmes lumineux pour ne pas détériorer ces derniers. Pour que les Arduinos puissent envoyer, lors de la détection d'une touche de l'écran tactile, un signal interprétable par ce module, j'ai dû aussi intégrer pour chacune de leurs sorties un microcircuit constitué notamment d'un transistor NPN contrôlant un relais reed NO chargé de mettre à la masse le circuit d'entrée correspondant du module de Med Associates.

L'ensemble du dispositif, constitué de deux fois quatre de ces cages adaptées en série (Figure 43), était contrôlé par le logiciel Med-PC IV (Med Associates) fonctionnant sur deux ordinateurs de bureau sous Windows 7 (un ordinateur pour quatre cages). Était installé sur les

⁸² La mise à la masse du courant (donc 0 V en sortie) constituait le signal de déclenchement alors que c'est généralement l'inverse.

ordinateurs un logiciel de contrôle à distance (Splashtop) permettant de visionner en dehors du laboratoire ce qu'il se passait dans le dispositif et ainsi intervenir rapidement en cas de problème⁸³. La tâche de *reversal learning* conçue par moi-même a été codée dans le langage propriétaire de Med Associates (MEDState Notation). Le programme d'interfaçage avec le module d'E/S de chez Med Associates, d'affichage des stimuli visuels et de détection des touches se trouvant au sein de chacun des Arduinos de contrôle des écrans, a été codé dans un langage spécifique aux Arduinos proche du C++.



Figure 43 : Vue d'ensemble du dispositif expérimental

Gauche : Vue d'ensemble avec ici 3 cages visibles reliées à l'ordinateur les contrôlant.

Droite : Vue de la caméra intérieure durant la passation de la tâche à une souris.

III. Validation

1. La tâche de *reversal learning*

Ce dispositif a été testé par la passation d'une tâche de *reversal learning*. La procédure expérimentale était divisée en quatre étapes (Figure 44) :

- a) La première étape consistait en une phase d'acclimatation de 24 heures à la chambre expérimentale et aux granulés de nourriture. Un granulé était distribué à chaque fois que la souris visitait la mangeoire, avec un maximum d'un granulé délivré toutes les 5 minutes. Ceci permettait à la souris d'identifier la mangeoire comme source de nourriture.
- b) Après cette phase d'acclimatation, suivait automatiquement une première phase de pré-entraînement instrumental. Dans cette phase, la souris devait apprendre à toucher les écrans afin d'obtenir de la nourriture (un granulé). Lorsque la souris avait touché l'un des écrans, ils commençaient à clignoter pendant 15 secondes indiquant la mise à disposition d'un granulé dans la mangeoire ; la souris devant récupérer sa récompense dans cet intervalle de

⁸³ A distance en cas de bug logiciel ou in situ en cas de problèmes matériels ou avec un animal.

temps pour valider l'essai. Au bout de dix récupérations valides consécutives, on considérait que la souris avait fait l'association appui – nourriture et se lançait ainsi automatiquement la deuxième phase.

- c) Dans cette deuxième phase, la souris devait apprendre à initier un essai. Lorsque la souris visitait la mangeoire, les écrans s'allumaient en blanc pendant 60 secondes, indiquant à la souris de toucher l'un d'eux. Si un appui survenait avant l'extinction des écrans, ces derniers clignotaient durant 15 secondes, indiquant la mise à disposition d'un granulé dans la mangeoire. Au bout de dix récupérations consécutives valides, on considérait que la souris avait appris la séquence comportementale correspondant à l'initiation d'un essai, suivie d'un appui sur les écrans pour obtenir un granulé. La tâche a proprement parlé commençait donc automatiquement.
- d) La tâche de *reversal learning* consistait à discriminer deux stimuli visuels pour identifier celui qui menait à la dispensation d'un granulé. Une fois l'association apprise, les contingences étaient renversées et la souris devait réapprendre la nouvelle association stimulus – nourriture ; cette association étant déterministe. Lors du lancement d'un essai par la visite de la mangeoire, deux stimuli visuels (blancs sur fond noir) différents furent présentés chacun sur un des deux écrans tactiles. Leur localisation (gauche ou droite) était pseudo-aléatoire (le même stimulus ne pouvait apparaître du même côté plus de 3 fois consécutivement ou 7 fois dans une fenêtre glissante de 10 essais). Ceci permettait d'exclure toute stratégie de guidage spatial. La paire de stimuli equiluminescents utilisée était l'une de celles recommandées par Horner *et al.* (2013), c'est-à-dire une grille et des lignes à espacement exponentiel. L'usage de ces stimuli equiluminescents permettait d'exclure toute stratégie simple reposant sur le suivi d'un indice visuel. Une fois l'essai initié, la souris avait 60 secondes pour répondre avant que les écrans ne s'éteignent (avortement d'essai). Si la souris répondait correctement, les deux écrans clignotaient durant 15 secondes et elle avait ce laps de temps pour récupérer son granulé. Dans le cas contraire, une lumière aversive provenant du spot LED était allumée pendant 5 secondes et l'emplacement des stimuli restait inchangé pour les essais suivants jusqu'à obtention d'une réponse correcte (essais correctifs pour se prémunir d'une latéralisation de la réponse). Par la suite, un nouvel essai ne pouvait être initié qu'à l'issue d'une période de 5 secondes. Après avoir atteint un critère de 80 % de réponses correctes sur les 40 derniers essais, un renversement des contingences survenait automatiquement et la souris devait s'adapter en répondant sur le stimulus précédemment non récompensant. La tâche se terminait après l'achèvement de cinq renversements ; réapprentissage inclus.

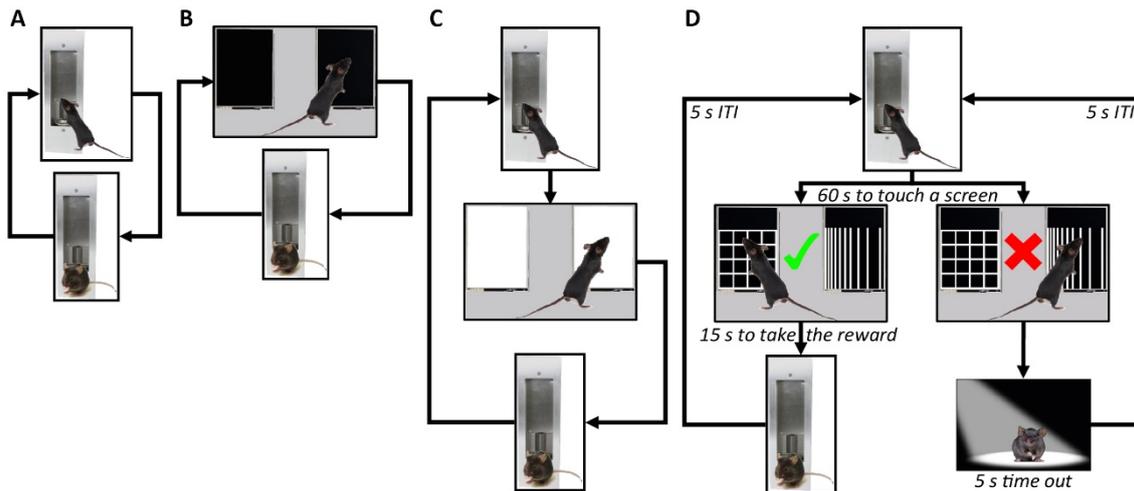


Figure 44 : Les quatre étapes de la tâche de *reversal learning* (Benzina *et al.*, 2019)

- A. Acclimation au dispositif expérimental et à la nourriture durant 24h.
- B. Apprentissage de l'association toucher – nourriture.
- C. Apprentissage du lancement d'un essai pour obtenir de la nourriture.
- D. Illustration du déroulé d'un essai dans la tâche à proprement parler.

Dans cette tâche, c'est la souris qui décide donc de quand "travailler", respectant ainsi son rythme circadien physiologique. Cette procédure s'est déroulée au sein de l'animalerie de l'ICM qui respecte un cycle nyctéméral de 24h avec phase de transition progressive ; ainsi les souris se retrouvent dans la "nuit" entre 20h et 8h. Bien que le système ait été pensé pour qu'il n'y ait pas d'intervention humaine, les souris en cours de passation étaient retirées pendant quelques minutes du dispositif, ce tous les jours à heure fixe pour effectuer une pesée ; une de celle-ci coïncidant avec le changement de litière opéré une fois par semaine. En effet, le poids de base (correspondant à une alimentation ad libitum) de la souris était établi en début de protocole et surveillé tout au long de la procédure. Si ce poids descendait sous les 80 % du poids initial, un complément de nourriture était fourni⁸⁴. Concernant l'apport en eau, il était bien entendu non restreint. J'ai été le seul à manipuler l'ensemble des souris durant toute la durée de l'expérimentation ; évitant ainsi d'introduire un biais lié à l'expérimentateur.

⁸⁴ Ce qui n'arrivait que peu souvent.

2. Résultats

Cette procédure a été mise en place avec succès, les souris WT⁸⁵ s'étant comportées comme attendu dans ce type de tâche ; les performances autour du renversement des contingences en attestant par le bon apprentissage de l'association⁸⁶ (Figure 45).

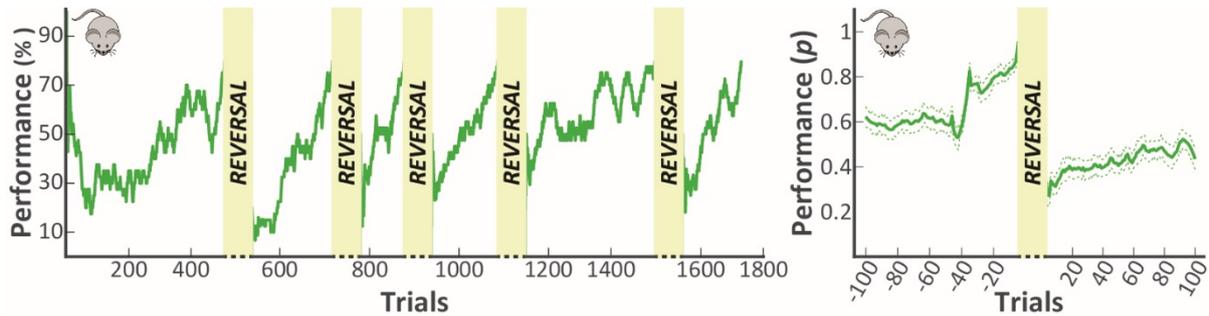


Figure 45 : Performance à la tâche de *reversal learning*

Gauche : Performance sur les 40 derniers essais sur l'ensemble de la tâche pour 1 souris.

Droite : Performance moyenne sur 100 essais autour du renversement de contingences.

$N = 26$. Performance exprimée en probabilité de réponse correcte. Lissage des données par l'algorithme de Savitzky Golay. Pointillés : erreur standard de la moyenne.

Les souris testées ont montré un niveau d'engagement et de performance équivalent en début et en fin de tâche comme en atteste l'absence de différence en termes de nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère de renversement entre le premier et le dernier bloc (Figure 46 – $BF_{10} = 0,24$)⁸⁷. Le diagramme d'activité pour une souris confirme cela, tout en révélant le rythme nycthémeral de travail qu'elles adoptent (Figure 47).

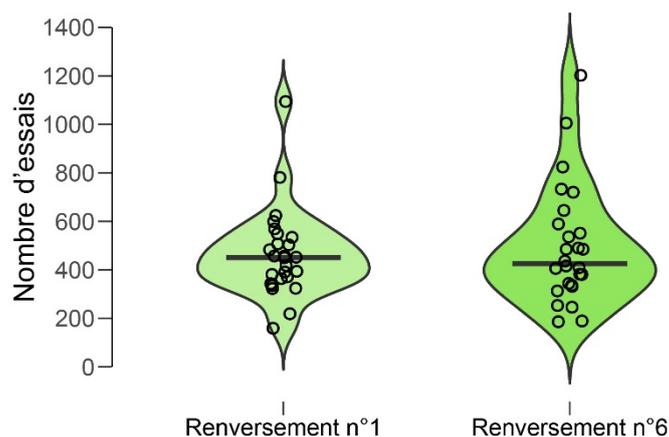


Figure 46 : Nombre d'essais pour atteindre le critère de renversement entre le 1^e et le 6^e bloc.

$N = 26$. Barre : médiane. Cercles : données individuelles.

⁸⁵ *Wild type* pour sauvage. Lignée C57BL/6J. Seuls des mâles furent testés.

⁸⁶ La chute des performances après renversement des contingences traduit le bon apprentissage de l'association.

⁸⁷ JZS t-test apparié bayésien avec un a priori non informé de Cauchy ($\mu = 0$, $\sigma = 1/\sqrt{2}$). Un BF_{10} inférieur à 1 traduit une absence de différence.

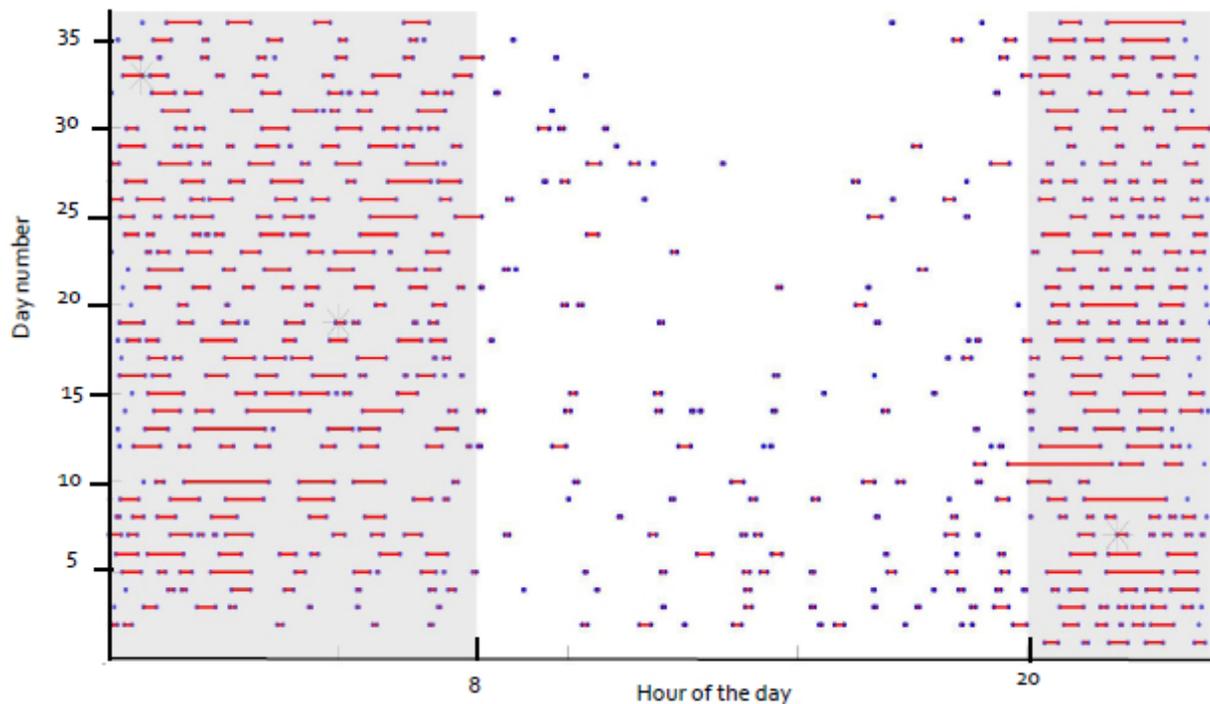


Figure 47 : Diagramme d'activité sur l'ensemble de la tâche (Euvrard *et al.*, in prep)

Activité d'une seule souris représentée. Chaque point bleu marque le début et la fin d'une série d'essais représentée par une ligne rouge. On voit clairement que la souris travaille en période nocturne et qu'elle reste engagée même au bout de plus de 30 jours dans le dispositif.

Notre dispositif a aussi fait la preuve de son rendement avec l'acquisition d'un nombre important de données représenté par près de 2000 essais par souris et cinq renversements réalisés (Figure 45). L'acquisition de ces données n'a pris en moyenne que 3 semaines, le premier renversement survenant au bout de 3 jours en moyenne (Figure 48A). A titre de comparaison, Izquierdo *et al.* (2006) ont utilisé, chez une même lignée de souris, une tâche de *reversal learning* similaire à la nôtre⁸⁸ mais au travers une procédure de sessions quotidiennes de 30 minutes avec privation de nourriture préalable. Leur procédure ne leur permettait d'obtenir un premier renversement qu'au bout de 10 sessions en moyenne, et ce sans prendre en compte la durée de la phase de pré-entraînement. Quant à un deuxième renversement, il n'était obtenu en moyenne qu'au bout de 20 sessions (Figure 48B). Ainsi, leur procédure ne leur permettait d'obtenir des données complètes pour un renversement⁸⁹ qu'en plus d'un mois et demi⁹⁰ pour 23 souris contre 3 semaines pour 26 souris avec ma procédure. L'autre avantage de celle-ci réside dans l'investissement en termes de temps de travail. En effet, contrairement aux

⁸⁸ Aussi basée sur des stimuli visuels présentés sur des écrans tactiles.

⁸⁹ Acquisition initiale et réapprentissage post-renversement.

⁹⁰ Les souris n'étaient testées que 5 jours par semaine. La durée totale de l'expérimentation était donc plus longue.

procédures manuelles⁹¹, nul besoin d'être présent aux côtés de la souris, libérant ainsi un temps conséquent pour les autres aspects de la recherche.

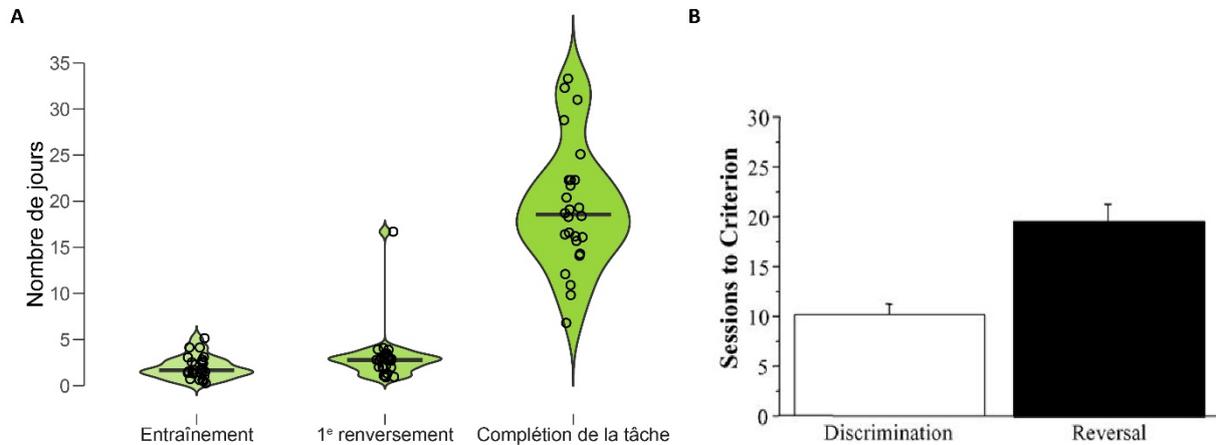


Figure 48 : Comparaison des durées de complétion de la tâche entre les deux procédures
A. Durée moyenne des différentes phases de ma procédure automatisée.
 $N = 26$. Barre : médiane. Cercles : données individuelles.
B. Durée moyenne des différentes phases en procédure manuelle (Izquierdo et al., 2006).
 $N = 23$. Discrimination : 1^{er} acquisition. Reversal : réapprentissage après 1^{er} renversement.

IV. Perspectives

Ce dispositif a fait la preuve de son efficacité quant à l'obtention rapide de données fiables. Une autre doctorante de notre équipe, Marine EUVRARD, a repris mon travail de développement dans le but de s'affranchir du matériel provenant de Med Associates et en faire un dispositif totalement *open source*⁹². Elle a par ailleurs confirmé le caractère plus écologique de notre procédure automatisée en révélant l'absence de comportement assimilé dépressif⁹³ chez les souris ayant subi cette procédure, comparées à des souris ayant subi un protocole nécessitant une manipulation quotidienne ; ce pour une même durée d'expérimentation de 20 jours (Figure 49). Ceci est indicatif d'une absence de stress causé par notre procédure.

Ainsi l'avenir de l'expérimentation animale repose sur la généralisation de ce genre de système permettant de respecter le bien-être animal tout en acquérant des données plus nombreuses, fiables et reproductibles.

⁹¹ Dans l'étude prise en référence, un rapide calcul nous indique la présence de l'expérimentateur 12h par jour auprès des souris !

⁹² La BEATBox pour *Behavioural and Ecological Automated operant Box*.

⁹³ Test de suspension par la queue où la variable d'intérêt est le temps d'immobilité de la souris. Plus elle reste immobile, plus la souris est "déprimée" (avec toutes les précautions à prendre dans l'interprétation de ce genre de tests).

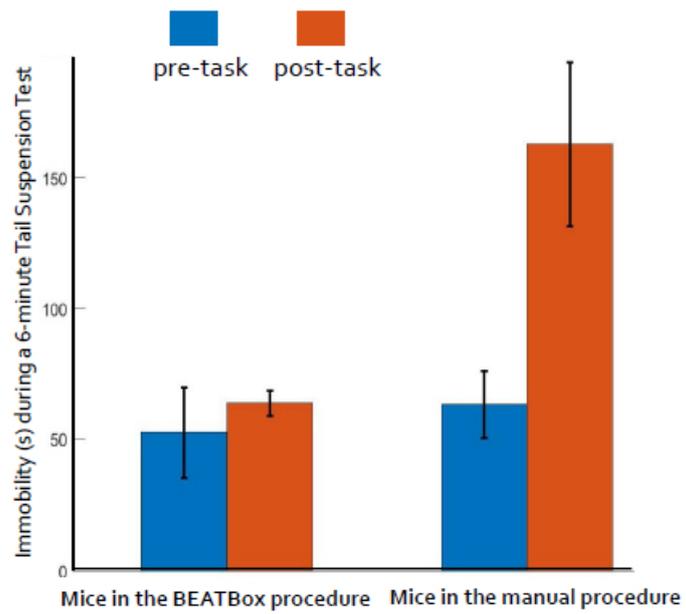


Figure 49 : Comparaison de l'effet stressant des deux procédures (Euvrard *et al.*, in prep)
N = 4 par groupe.
Plus la souris reste immobile, plus l'effet stressant de la procédure est important.

B. Evaluation comportementale trans-espèces de la flexibilité cognitive chez des sujets compulsifs

I. Résumé

Contexte

Le trouble obsessionnel-compulsif est un trouble psychiatrique caractérisé par des compulsions qui sont des comportements répétitifs ritualisés. Un déficit de flexibilité cognitive pourrait expliquer cette observation phénoménologique, ce d'autant plus que les structures cérébrales impliquées dans le trouble obsessionnel-compulsif sont aussi des structures support de cette dimension. Cependant les études explorant celle-ci n'ont pas encore réussi à mettre en évidence de manière consistante un déficit dans le trouble obsessionnel-compulsif. Considérant les modèles animaux de comportements compulsifs, trop peu d'études ont été réalisées. Ceci laisse la question ouverte, d'autant plus que ces rares études ne pointent pas vers un déficit lié à une plus grande persévération. Cependant, tant chez l'humain que l'animal, les études réalisées ne sont pas sans biais, notamment de par la non considération de l'hétérogénéité de ce trouble. En effet, certaines études pointent vers des profils neuropsychologiques différents en fonction des sous-types cliniques. Le but de cette étude était ainsi d'évaluer l'implication de la flexibilité cognitive dans les comportements compulsifs et de vérifier la possibilité d'une atteinte différenciée en fonction du sous-type clinique ; ce au travers d'une approche translationnelle trans-espèces réunissant patients souffrant de trouble obsessionnel-compulsif et un modèle animal de ce trouble, les souris Sapap3 KO.

Méthodes

Concernant les humains, 40 patients atteints d'un trouble obsessionnel-compulsif modéré à minima et 40 sujets sains appariés ont été inclus. Concernant le modèle animal, 26 souris mâles Sapapap3 KO C57BL/6J d'au moins 6 mois et 26 souris mâles contrôles appariées ont été incluses. Les sujets humains ont été caractérisés sur les plans de la symptomatologie dépressive, de l'anxiété et de la symptomatologie obsessionnelle-compulsive. Les patients ont été spécifiquement caractérisés au niveau des thérapeutiques en cours et des thématiques de leurs obsessions/compulsions. La sévérité des comportements de toilette compulsif et le poids ont été évalués préalablement chez la souris. Une tâche de *reversal learning* a été développée pour évaluer la flexibilité cognitive de manière similaire dans les deux espèces.

Résultats

Lorsque considérés comme des groupes homogènes, les patients atteints d'un trouble obsessionnel-compulsif et les souris KO ne différaient pas significativement des sujets contrôles. Lorsque les sous-types cliniques ont été pris en compte, seuls les patients présentant des compulsions de vérification ont été altérés avec un plus grand nombre d'essais nécessaire pour renverser l'association stimulus – récompense. Chez les souris KO, un sous-groupe similaire a été identifié sur la base de leur comportement dans la tâche. Pour les deux espèces, ce déficit n'était pas caractérisé par une plus grande persévération après renversement des contingences, mais par une plus grande labilité dans leurs réponses. De surcroît, ce déficit n'était pas corrélé à la sévérité des comportements compulsifs.

Conclusions

La flexibilité cognitive est affectée de façon différenciée chez les sujets présentant des comportements compulsifs, avec seulement des sous-groupes déficitaires dans une tâche de *reversal learning* ; ce pour les deux espèces. Ce déficit se manifeste par une plus grande labilité dans la réponse et non par une plus grande tendance à la persévération, en situation de renversement. De plus ce déficit n'est pas modulé par la sévérité des comportements compulsifs. Cette étude est la première à mettre en évidence de tels résultats trans-espèces. Elle pose ainsi la question du lien entre compulsion et flexibilité cognitive ; ainsi que de la réelle nature du déficit rencontré dans les tâches l'évaluant.

II. Article

L'article qui suit est disponible sur le serveur de *preprint* bioRxiv⁹⁴ et a été soumis à la revue *Biological Psychiatry*.

⁹⁴ <https://doi.org/10.1101/542100>

A cross-species assessment of cognitive flexibility in compulsive disorders

Nabil Benzina (1), Karim N'Diaye (1), Antoine Pelissolo (2,3), Luc Mallet (1,2,4), Eric Burguière (1)

1. Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Paris, France.
2. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Psychiatry Department, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor – Albert Chenevier, Université Paris-Est Créteil, Créteil, France.
3. INSERM U955, IMRB, Créteil, France
4. Department of Mental Health and Psychiatry, Global Health Institute, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Corresponding authors:

N. BENZINA

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83, boulevard de l'Hôpital

75013 Paris

France

Phone: +33 1 57 27 45 14

E-mail: nabil.benzina@inserm.fr

E. BURGUIERE

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83, boulevard de l'Hôpital

75013 Paris

France

Phone: +33 1 57 27 44 25

E-mail: eric.burguiere@icm-institute.org

Keywords: OCD, Cognitive flexibility, Cross-species, Sapap3

Words: 3927

Tables: 3

Figures: 3

Abstract

Background:

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a mental disorder featuring compulsions which are repetitive behaviors performed through rigid rituals. A diminished cognitive flexibility could explain this phenomenological observation. But studies exploring this dimension have yet failed to show consistent deficits in OCD. In animal models of compulsive behavior, too few studies were performed, leaving the question open. The aim of this study was so to assess the involvement of cognitive flexibility in compulsion through a cross-species approach.

Methods:

40 OCD patients, 40 healthy comparison subjects individually matched, 26 C57BL/6J Sapap3 KO mice and 26 matched wildtype littermates were included in this study. A reversal learning task similar in both species was used to assess cognitive flexibility.

Results:

When considered as homogeneous groups, both OCD patients and KO mice did not significantly differ from their controls. When clinical subtypes were considered, only patients exhibiting checking compulsions were impaired with more trials needed to reach the reversal criterion. In KO mice, a similarly impaired subgroup was identified. For both species, this impairment did not result in a greater perseveration after reversal, but in a greater lability in their responses in reversal condition. Moreover, this impairment did not correlate with the severity of compulsive behaviors.

Conclusions:

Cognitive flexibility is differentially affected across subjects exhibiting compulsive behaviors with only subgroups impaired in a reversal learning task for both species. This impairment manifests itself through a response lability, not a perseveration, in reversal situation. This study is the first to highlight such cross-species results.

Introduction

Since the seminal work of Emil Kraepelin (1) more than a century ago, psychiatric nosology has been based on a categorical approach to mental disorders. However, these diagnostic categories are far from forming homogeneous entities and the latest thirty-year research on their genetic and neurobiological bases has faced the greatest difficulty in identifying specific alterations (2, 3), impeding the development of new treatments (4). This recognition led the way to the dimensional approach spearheaded by the NIMH Research Domain Criteria (RDoC) initiative (5) and based on the identification of intermediate phenotypes (6), closer to the neurobiological/genetic substrate of the disorder than the clinical symptom. In this respect, obsessive compulsive disorder (OCD) which affects 2-3 % of the general population (7) and is characterized by obsessions (recurrent, intrusive and unwanted thoughts) often associated with compulsions (rigid, repetitive and ritualized behaviors or mental acts performed in response to the obsessions), should particularly benefit of this paradigm shift since the link between its symptoms and their underlying neurocognitive features remains unclear. Due to the very presence of compulsive behaviors in OCD suggest that one of these core neurocognitive deficit might concern cognitive flexibility (i.e., the ability to flexibly adjust one's behavior to a changing environment (8)). Thus, in line with the RDoC approach, we propose to investigate if a lack of cognitive flexibility could be considered as an intermediate phenotype of compulsive disorders.

Structural and functional imaging in OCD patients point out towards an hyperactivity in the limbic and associative cortical regions as well as their related basal ganglia areas (9) with identified abnormalities in the cortico-basal ganglia circuits (10). Such abnormalities have also been observed in a recent animal model suffering of compulsive behaviors: the Sapap3 KO mice (11). Indeed these mice have been genetically engineered to lack the SAP90/PSD95-associated protein 3 (Sapap3), a postsynaptic scaffolding protein mainly expressed in the striatum (12); leading to a decrease in the cortico-striatal glutamatergic transmission (11, 13). Importantly, these mice show compulsive behaviors characterized by an excessive expression of grooming, which, in wildtype mice, consists in a stereotyped sequence of body-cleaning actions (14), despite negative consequences such as skin lesions. Moreover, these compulsive behaviors can be significantly reduced after chronic administration of fluoxetine as observed in OCD patients (11). For all these reasons, the Sapap3 KO mouse model is very relevant to study compulsive behaviors. Therefore, to appraise the involvement of cognitive flexibility in

compulsive behaviors, we propose to assess this dimension through a translational approach in both OCD patients and Sapap3 KO mouse model in a similar way.

Indeed, most of assessment tools have been developed independently between species, leading to limited correspondence between human and animal tasks. The few studies assessing cognitive flexibility in animal models of compulsive behavior perfectly illustrate such an issue. Contrary to human tasks, they rely in most cases on spatial discrimination (15–17) which hinders the proper data transposition from animal models to humans and vice versa (18, 19). Thus, it is essential to develop these procedures in parallel to ensure the coherence of the task parameters and psychometric properties (20, 21). These cross-species developments are essential to provide insights that would be impossible to glean from research in a single specie (22), by using analogous methodologies in animals and humans within the same study (23, 24).

Studies exploring cognitive flexibility using reversal learning (25–28), task switching (29–31), and intra/extra-dimensional set shifting (32–34) paradigms, have yet failed to show consistent deficits in OCD (35). Beyond methodological reasons (e.g. small sample sizes), the clinical heterogeneity of OCD patients (36–41) may have contributed to these discrepant results (42–44). In animal models of compulsive behavior, despite the limited number of behavioral studies, the three that have used reversal learning paradigms, all reported cognitive flexibility deficits (15, 16, 45). But, as for humans, some innovative studies found evidence for inter-individual variability of cognitive traits in animal models (46), pointing out its necessary consideration in animal studies.

We therefore propose here a cross-species approach to study the involvement of cognitive flexibility in compulsive behaviors. To the best of our knowledge, this study is the first to address this question in parallel in human and mice. For this purpose, we have developed an innovative high throughput behavioral setup for mice that allow us to reliably test multiple times the performance of individual subjects in a non-spatial visual reversal learning task, as it is performed in human studies. Finally, we ensured the correct interpretation of our results by recruiting a sufficiently large sample in both species, thereby allowing consideration in our analyses of the intra-species phenotypic heterogeneity.

Methods and materials

Ethics

The protocol for human participants was approved by the Medical Ethical Review Committee of the Pitié-Salpêtrière Hospital (ID RCB n° 2012-A01460-43). Each subject gave its written informed consent prior to the study.

Each animal experiment was approved by the Ethic committee Darwin/N°05 (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, France) and conducted in agreement with institutional guidelines, in compliance with national and European laws and policies (Project n° 00659.01).

Samples

Forty patients diagnosed with OCD according to the DSM-V criteria and a score greater than or equal to 16 in the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) were included in this study. Forty healthy comparison subjects were matched individually according to age, sex, handedness, school education as well as for IQ (estimated by the French National Adult Reading Test, fNART (47)). For each patient, the equivalent dose of fluoxetine was calculated (48). Fifty-two mice (26 Sapap3-null (KO) and 26 age matched wildtype (WT) littermates, male, 6-7 months old, C57BL/6J background) were used. The characteristics of the samples for both species are summarized in Table 1. See Supplementary Methods and Materials for more details.

Mouse automatized experimental chamber

The mice were placed 24h a day in an automatized experimental chamber (Figure 1A) which was designed to allow the most ecological possible assessment by avoiding any daily manipulation and methodological constrains (like food deprivation) that could affect animals normal behaviors (49–51). To control for any environmental influence, the mice underwent the task by pair, a KO and its WT littermate starting at the same time. Prior to the beginning of the task, the mice were acclimated to the experimental chamber and the food for 24 hours with a pellet delivered each time they nose poked in the pellet receptacle. After this acclimation phase, they underwent automatically two phases of instrumental pre-training before the beginning of the task (Supplementary Figure S1).

Reversal learning paradigm

The human version of the reversal learning task (Figure 1B left) was administered in a computerized version adapted from Valerius et al. (28) and coded in MatLab R2013b (MathWorks) and the Psychophysics Toolbox v3 module. As classically done in human behavioral studies (52), to make reversals less obvious, probabilistic errors were interspersed so that there was a 20 % chance of receiving a misleading feedback. The task ended after the completion of 20 reversals. The mouse version of the task (Figure 1B right) was the same as the human version, with the feedback being deterministic as the main difference (i.e. there were

no probabilistic error). Particularly, just as in the human task, the rewarded side was contingent to the stimuli presented on the screens to exclude any simple spatially-guided or even cue-guided strategy. The task ended after completion of 5 reversals, representing around 2000 of trials performed in approximately 3 weeks (Figure 1A).

For both species, the main behavioral parameters to assess subjects' performance were the number of trials needed to reach the reversal criterion and the number of perseverative errors following a reversal (reversal errors). For mice, this latest parameter was estimated as a proportion of errors in the perseverative phase (53, 54) which was defined as a block of trials following a reversal above 60 % error rate according to a change point analysis adapted from Gallistel et al. (55). The probability of a spontaneous strategy change (SSC, i.e. switching to the alternative, unrewarded stimulus despite positive feedback; also defined as response lability) and the number of perseverative errors following a SSC (SSC errors) were used as secondary parameters. The acquisition phase, defined as the trials needed to reach the reversal criterion for the first time, is thought to measure a baseline capacity for learning associations, and not a reversal learning deficit (56). It was therefore analyzed separately.

See the Supplementary Methods and Materials for a more detailed description of the tasks and the behavioral apparatus.

Statistical analysis

Following recommendations from the community (57, 58), we used Bayesian statistics to overcome the multiple shortcomings of NHST (59). See the Supplementary Methods and Materials for more details.

All the analyses were performed in JASP v0.9.2 (60). For group comparisons, two-tailed (or one-tailed when justified, indicated by $BF_{\pm 0}$) Jeffreys–Zellner–Siow (JZS) paired t-tests (61) were carried out to analyze differences in continuous variables with an uninformed Cauchy prior ($\mu = 0$, $\sigma = 1/\sqrt{2}$), and two-tailed Gunel-Dickey (GD) contingency tables tests (62) for independent multinomial sampling were carried out to analyze differences in categorical variables with a default prior concentration of 1. For multiple-groups comparisons, we used JZS ANOVA (63) with an uninformed multivariate Cauchy prior ($\mu = 0$, $\sigma = 1/2$) followed by post-hoc two/one-tailed JZS t-tests and two-tailed GD contingency tables tests for joint multinomial sampling. When appropriate, effect sizes are reported, i.e. Cohen's d with its 95 % Credible Interval (95CI) for JZS t-tests and the η^2 for JZS ANOVA. For correlation analysis, two-tailed JZS Pearson correlation tests (64) were used with an uninformed stretched β prior (width 1). The correlation coefficient r is reported along with its 95CI. The categorical variables

are expressed in percent and the continuous variables are expressed by their mean \pm standard deviation. All values are rounded to two decimal places.

Cluster analysis

To search for a potential sub-group of WT or KO mice which would behave differently in our task, we performed a two-step cluster analysis (65) using the four behavioral parameters extracted from our task (number of trials to reversal, reversal errors, SSC probability and SSC errors). This algorithm has the advantage to rely on the Bayes Information Criterion to automatically choose the number of clusters to retain; avoiding any subjective and biased selection. This first analysis was followed by a stepwise discriminant analysis as a confirmatory procedure. These analyses were performed in SPSS v25 (IBM). See Supplementary Methods and Materials for more details.

Results

OCD patients and KO mice taken as a whole do not significantly differ from their controls

In a reversal paradigm, it is traditionally expected that an impairment will result in a higher number of trials needed to reach reversal criterion, underpinned by a higher number of reversal errors. Considering the number of trials needed to reach reversal criterion (Figure 1C), no group differences were found for both humans ($BF_{10} = 0.64$, $d = 0.27$ [0.04 0.77]) and mice ($BF_{10} = 0.7$, $d = 0.33$ [-0.1 0.92]). Similarly, no significant group differences were found considering the number of reversal errors (Figure 1C) for both humans ($BF_{10} = 1.5$, $d = 0.35$ [0.07 0.88]) and mice ($BF_{10} = 0.44$, $d = 0.25$ [-0.2 0.83]). The other behavioral parameters support this lack of difference between groups for both species (Table 2).

Only a subgroup of OCD patients and a subgroup of KO mice are impaired

In OCD patient, depression/anxiety levels, disease severity and antidepressant dose did not influence task performance (Table 3). To exclude a possible non-specific learning impairment might explain the behavioral deficit in the reversal phase we assess the correlation between the acquisition phase and the reversal phase: our results suggest this was not the case (Table 3). Thus, considering the fact that cognitive functions are likely to be differently affected across OCD subtypes (25), we verified if certain symptoms subtypes had an effect on the task performances (Table 3). It appeared that only checking symptoms severity increases the number of trials needed to reach the reversal criterion (Figure 2A). Regarding this observation, we conducted a subgroup analysis by separating the OCD patients with predominantly checking symptoms from the others. Twenty-one OCD “checkers” were separated from the original

group. The three resulting new groups (OCD “checkers”, OCD “non-checkers” and healthy subjects) were not different in terms of demographic characteristics (Table 1). Considering the clinical characteristics (Table 1), the two OCD groups were similar except for the checking and washing scores as expected but also for psychiatric comorbidities with a higher rate of comorbid anxiety disorder among OCD “checkers”.

As for OCD patients, we tried to figure out if we could find the same heterogeneity in the KO mice. Previous studies in rodents tend to show an association between compulsive behaviors and perseverative responding in spatial reversal learning paradigms (15, 16, 45). Interestingly, when we first considered grooming level, we did not find any correlation with the main behavioral parameters (Table 3). Thus, we performed a two-step cluster analysis which identified two clusters within the KO mice but none in WT controls (Figure 2C; see Supplementary Results for more details). Fourteen KO mice constituted the “unimpaired” group and twelve the “impaired” group. The two KO subgroups were similar in terms of weight at the beginning of the task and grooming level (Table 1).

Considering the number of trials needed to reach the reversal criterion (Table 2), a group effect was found for both humans ($BF_{10} = 3.98$, $\eta^2 = 0.11$, Figure 2B) and mice ($BF_{10} > 100$, $\eta^2 = 0.35$, Figure 2D), with an absence of comorbid anxiety disorder effect in humans (Supplementary Table S1). Indeed, OCD “checkers” needed more trials than both OCD “non-checkers” ($BF_{+0} = 4.66$, $d = 0.74$ [0.08 1.25]) and healthy controls ($BF_{+0} = 9.32$, $d = 0.67$ [0.14 1.17]); with no difference between the latter two groups ($BF_{10} = 0.28$, $d = 0.01$ [-0.5 0.5]). Similarly, “impaired” KO mice needed more trials than WT controls ($BF_{10} > 100$, $d = 1.37$ [0.54 2.17]); with no difference between “unimpaired” KO mice and WT controls ($BF_{10} = 0.43$, $d = 0.29$ [-0.35 0.82]).

This impairment is not explained by a greater perseveration but by a higher response lability

Considering that only checking symptoms were associated with an impairment in OCD patients, we wanted to see if it could be explained by a greater perseveration. We did not find a correlation between checking symptoms severity and the number of reversal errors (Table 3). This was confirmed by the subgroup analysis with an absence of a group effect on the number of reversal errors ($BF_{10} = 0.72$, $\eta^2 = 0.06$, Figure 3A). In mice, we found a group effect relative to the proportion of reversal errors ($BF_{10} > 100$, $\eta^2 = 0.34$, Figure 3A) as “impaired” KO mice made fewer reversal errors than WT controls ($BF_{10} = 53.84$, $d = 1.51$ [0.35 1.93]) and no

difference between “unimpaired” KO mice and WT controls ($BF_{10} = 0.71$, $d = -0.48$ [-1.02 0.19]).

When we looked at secondary behavioral parameters, we found that checking symptoms induce a higher response lability in OCD patients with a positive correlation between checking symptoms severity and SSC probability while no correlation was found with the other parameters (Table 3). The subgroup analysis supported this result with differences between human groups found as we considered the SSC probability ($BF_{10} = 1.19$, $\eta^2 = 0.08$, Figure 3B); as for mice ($BF_{10} > 100$, $\eta^2 = 0.41$, Figure 3B). More precisely, OCD “checkers” were more labile than both healthy controls ($BF_{+0} = 3.51$, $d = 0.53$ [0.08 1.02]) and OCD “non-checkers” ($BF_{+0} = 2.22$, $d = 0.59$ [0.06 1.1]). Notably, these two latter groups did not differ from each other ($BF_{10} = 0.29$, $d = 0.09$ [-0.41 0.57]) and no comorbid anxiety disorder effect was found (Supplementary Table S2). The same results were obtained in mice with “Impaired” KO mice more labile than WT controls like OCD “checkers” ($BF_{10} = 24.64$, $d = 1.22$ [0.33 1.82]), and “unimpaired” KO mice less labile than WT controls ($BF_{10} = 5.24$, $d = 0.91$ [0.12 1.45]).

Regarding other behavioral parameters, we did not observe any group effect in humans but a group effect was found in mice on the mean number of SSC errors ($BF_{10} > 100$, $\eta^2 = 0.31$) with WT controls making more SSC errors than both “impaired” KO mice ($BF_{10} > 100$, $d = 1.61$ [0.62 2.24]) and “unimpaired” KO mice ($BF_{10} = 2.63$, $d = 0.78$ [0.02 1.3]) (Table 2).

Thus, for both species, a higher response lability increases the number of trials needed to reach the reversal criterion without increasing the number of reversal errors. In humans, this higher response lability is induced by checking symptoms. Importantly, both OCD “checkers” and “impaired” KO mice show response lability only in a reversal context and not during the acquisition phase (see Supplementary Results).

Discussion

Our results emphasize the importance of considering clinical subtypes with an absence of identified deficits in our reversal learning task when we consider OCD patients as a homogeneous group. However, our large sample size allowed us to reconsider them and identify a subgroup of impaired patients with checking symptoms in our task. Indeed, we showed that only the severity of checking symptoms correlated positively with the number of trials needed to reach the reversal criterion. Thus, we separated the checking patients from the others and showed that those only were impaired. This is in line with the results of a recent meta-analysis demonstrating that the cognitive profile of checking patients is more altered than other OCD patients (mainly washers) (66). The same observation was made in Sapap3 KO mice, a well-

described mouse model suffering of compulsive grooming behaviors, with no difference compared to WT mice when considered as a homogeneous group. Importantly, the compulsive behavior in the Sapap3 KO mouse did not predict performance in cognitive flexibility in our reversal learning task. Thus, we conducted a two-step cluster analysis based on the task performance. Thanks to our large sample size, we identified a subgroup of KO, but not WT mice, with a similar deficit, as for OCD patients. These cross-species results are a powerful argument in favor of the heterogeneity of cognitive deficits in compulsive disorders and stresses the importance of considering this heterogeneity even in animal models. Highlighting such results was possible thanks to our translational approach based on the development of a cross-species task (see Supplementary Discussion for the rationale behind the choice of the reversal learning paradigm). Moreover, these results are strengthened by the recent study of Manning et al. (67) which, although using a spatial paradigm, found that about half of their Sapap3 KO mice were unable to learn the reversed association without any difference in grooming level between the two subgroups. However, they also found a reduced level of locomotor activity in Sapap3 KO mice with the impaired subgroup progressively disengaging from their task. Thus, their reversal deficit could be explained by a reduced exploration underpinned by this hypoactivity. This one could be a consequence of the higher anxiety level of the Sapap3 KO mice (11) which would be exacerbated in their impaired subgroup by a greater sensitivity to the daily manipulations. Indeed, it has been shown to be stressful and thus to skew the behavioral outcomes (51). These possible biases are not present in our study thanks to our ecological design with an engagement level maintained across the task and even higher among the Sapap3 KO mice compared to WT mice; with no significant difference between the two Sapap3 KO subgroups (Supplementary Figure S2).

Just as important and surprising, we found that in both species, an impairment in our reversal learning task does not come out in a greater perseveration in the previously correct response after reversal, contrary to what Manning et al. (67) found, but in a greater response lability in the reversal conditions (44, 68). This response lability might yet be seen as a form of perseveration: the subject may have more difficulty to get rid of the previous association that keeps influencing him long after the reversal. The fact that this deficit is expressed only in the reversal conditions supports this hypothesis. However, it could also be explained by alternative hypotheses since it has been shown that OCD patients have decision making (69) and information sampling (70) deficits specific to situations of uncertainty. Indeed, the reversal event drastically increases the level of uncertainty and consequently the higher response lability could only be the consequence of these deficits. This assumption makes sense when considering

the isolated subgroup of “checkers” patients displaying a higher degree of doubt. Other studies suggest the presence of a visual processing impairment in OCD (71–73). Thus, the use of abstract visual stimuli that may share some similarities would exacerbate this impairment, making the deficit in our task totally independent of the reversal and strictly unrelated to cognitive flexibility. However, these studies suggest that this deficit affects all OCD patients and not only the “checkers”. Hence, we should have found a deficit in all our patients, which was not the case. Nevertheless, further research is needed with dedicated designs to address these points.

In light of these results, would the subgroup of impaired KO mice be an equivalent of our checking patients? It would be an over-interpretation to call this subgroup “checking” mice. But these mice not differing from other KO mice by grooming, what underlies their deficit? Although inbred strains are supposed to be characterized by the same genetic background across all mice, this one is not necessarily stable over time and may result in the emergence of new phenotypic traits due to a genetic drift. However, it has been shown that the C57BL/6J strain (our mice genetic background) is one of the least susceptible strains to this kind of phenomenon (74). Furthermore, we precluded this assumption by checking the genealogy of our mice with no identified genealogical specificity for the impaired KO mice subgroup (Supplementary Figure S3). Another hypothesis would be an inter-individual variability of epigenetic and/or environmental origin. It was notably shown that phenotypic variability can emerge from variation in epigenetic regulation and environmental factors despite a genetically homogeneous population and the attention paid to achieving an identical controlled environment across individuals (75–78). Examples include work in genetically homogeneous WT C57BL/6J mice (79) and healthy rats (80) showing variability from one individual to another in the expression of flexible behavior underpinned by variability in serotonin levels within the OFC. As we do not identify a subgroup in our WT mice based on the task performance, we could think that such variability might also exist in our mice without causing any impairment in our task. Thus, it would only be a risk factor whose sole interaction with the Sapap3 KO mutation would lead to an impairment.

In conclusion, our findings demonstrate the benefits of a well-conducted translational approach that allowed us to obtain robust similar results within the two species. We confirm here that OCD is not a homogeneous disorder and therefore the necessity to consider the phenotypic heterogeneity in both patients and animal model to study their cognitive profile. Moreover, our results go against the current literature by showing that compulsive behavior is not necessarily associated with a deficit in a reversal learning task. Contrary to what one might

expect, this study also demonstrates that a deficit in this kind of task can manifest itself not through a greater perseveration but through a greater response lability in a reversal situation as demonstrated in a subcategory of subjects exhibiting compulsive behaviors, both in humans (checking patients) and mice (subgroup of Sapap3 KO mice).

Acknowledgements

This work was supported by Agence Nationale de la Recherche – ANR-13-SAMA-0013-01_HYPSY (NB, LM, EB); ANR-program ERA-NET NEURON JTC 2013_TYMON (LM, EB); Investissements d'Avenir program (Labex Biopsy) managed by ANR-11-IDEX-0004-02 (LM, EB) and Program CARNOT Institute/ICM (EB). The authors thank Profs Guoping Feng and Ann Graybiel for generously providing the Sapap3 KO mice. All authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

References

1. Kraepelin E (1899): *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte*. Leipzig : J. A. Barth.
2. Anderzhanova E, Kirmeier T, Wotjak CT (2017): Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience. *Neurobiol Stress*. 7: 47–56.
3. Hyman SE (2010): The Diagnosis of Mental Disorders: The Problem of Reification. *Annu Rev Clin Psychol*. 6: 155–179.
4. Cuthbert BN, Insel TR (2013): Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 11: 126.
5. Cuthbert BN (2014): Translating intermediate phenotypes to psychopathology: The NIMH Research Domain Criteria: Research domain criteria. *Psychophysiology*. 51: 1205–1206.
6. Donaldson ZR, Hen R (2015): From psychiatric disorders to animal models: a bidirectional and dimensional approach. *Biol Psychiatry*. 77: 15–21.
7. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D (2009): Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*. 374: 491–499.
8. Armbruster DJN, Ueltzhöffer K, Basten U, Fiebach CJ (2012): Prefrontal Cortical Mechanisms Underlying Individual Differences in Cognitive Flexibility and Stability. *J Cogn Neurosci*. 24: 2385–2399.
9. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET (2008): Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 32: 525–549.
10. Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, et al. (2008): Provocation of obsessive–compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 33: 405.
11. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J-D, et al. (2007): Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*. 448: 894–900.
12. Welch JM, Wang D, Feng G (2004): Differential mRNA expression and protein localization of the SAP90/PSD-95-associated proteins (SAPAPs) in the nervous system of the mouse. *J Comp Neurol*. 472: 24–39.
13. Burguiere E, Monteiro P, Feng G, Graybiel AM (2013): Optogenetic Stimulation of Lateral Orbitofronto-Striatal Pathway Suppresses Compulsive Behaviors. *Science*. 340: 1243–1246.
14. Berridge KC, Fentress JC, Parr H (1987): Natural syntax rules control action sequence of rats. *Behav Brain Res*. 23: 59–68.
15. Tanimura Y, Yang MC, Lewis MH (2008): Procedural learning and cognitive flexibility in a mouse model of restricted, repetitive behaviour. *Behav Brain Res*. 189: 250–256.
16. Amodeo DA, Jones JH, Sweeney JA, Ragozzino ME (2012): Differences in BTBR T+ tf/J and C57BL/6J mice on probabilistic reversal learning and stereotyped behaviors. *Behav Brain Res*. 227: 64–72.
17. Zhukovsky P, Alsjö J, Jupp B, Xia J, Guiliano C, Jenner L, et al. (2017): Perseveration in a spatial-discrimination serial reversal learning task is differentially affected by MAO-A and MAO-B inhibition and associated with reduced anxiety and peripheral serotonin levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 234: 1557–1571.
18. Hvoslef-Eide M, Mar AC, Nilsson SRO, Alsjö J, Heath CJ, Saksida LM, et al. (2015): The NEWMEDS rodent touchscreen test battery for cognition relevant to schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 232: 3853–3872.

19. Sarter M (2004): Animal cognition: defining the issues. *Neurosci Biobehav Rev, Neurobiology of Cognition in Laboratory Animals: Challenges and Opportunities*. 28: 645–650.
20. Der-Avakian A, Barnes SA, Markou A, Pizzagalli DA (2016): Translational Assessment of Reward and Motivational Deficits in Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 28: 231–262.
21. Eilam D (2017): From an animal model to human patients: An example of a translational study on obsessive compulsive disorder (OCD). *Neurosci Biobehav Rev, Translational Neuroscience & Mental Disorders: bridging the gap between animal models and the human condition*. 76: 67–76.
22. Mishra J, Gazzaley A (2016): Cross-species Approaches to Cognitive Neuroplasticity Research. *NeuroImage*. 131: 4–12.
23. Perry W, Minassian A, Paulus MP, Young JW, Kincaid MJ, Ferguson EJ, et al. (2009): A Reverse-Translational Study of Dysfunctional Exploration in Psychiatric Disorders: From Mice to Men. *Arch Gen Psychiatry*. 66: 1072.
24. Nithianantharajah J, Komiyama NH, McKechnie A, Johnstone M, Blackwood DH, Clair DS, et al. (2013): Synaptic scaffold evolution generated components of vertebrate cognitive complexity. *Nat Neurosci*. 16: 16–24.
25. Endrass T, Koehne S, Riesel A, Kathmann N (2013): Neural correlates of feedback processing in obsessive–compulsive disorder. *J Abnorm Psychol*. 122: 387–396.
26. Remijnse PL, Nielen MA, van Balkom AM, et al (2006): REduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 63: 1225–1236.
27. Szabó C, Németh A, Kéri S (2013): Ethical sensitivity in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder: The role of reversal learning. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 44: 404–410.
28. Valerius G, Lumpf A, Kuelz A-K, Freyer T, Voderholzer U (2008): Reversal learning as a neuropsychological indicator for the neuropathology of obsessive compulsive disorder? A behavioral study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 20: 210–218.
29. Gu B-M, Park J-Y, Kang D-H, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, et al. (2008): Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain*. 131: 155–164.
30. Moritz S, Hübner M, Kluwe R (2004): Task switching and backward inhibition in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*. 26: 677–683.
31. Remijnse PL, van den Heuvel OA, Nielen MMA, Vriend C, Hendriks G-J, Hoogendijk WJG, et al. (2013): Cognitive Inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Major Depression Is Associated with Distinct Neural Correlates. *PLoS ONE*. 8: e59600.
32. Bersani G, Quartini A, Ratti F, Pagliuca G, Gallo A (2013): Olfactory identification deficits and associated response inhibition in obsessive-compulsive disorder: On the scent of the orbitofronto–striatal model. *Psychiatry Res*. 210: 208–214.
33. Chamberlain MA Samuel, Fineberg MBBS Naomi, Menzies BA Lara, Blackwell PD Andrew, Bullmore MB /B. C Edward, Robbins PD Trevor, Sahakian PD Barbara (2007): Impaired Cognitive Flexibility and Motor Inhibition in Unaffected First-Degree Relatives of Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 164: 335–338.
34. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C (1998): Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: A comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 55: 415–423.
35. Benzina N, Mallet L, Burguière E, N'Diaye K, Pelissolo A (2016): Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 18. doi: 10.1007/s11920-016-0720-3.

36. Jang JH, Kim HS, Ha TH, Shin NY, Kang D-H, Choi J-S, et al. (2010): Nonverbal memory and organizational dysfunctions are related with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 180: 93–98.
37. Nedeljkovic M [b1] (analytic), Kyrios M [b1] (analytic), Moulding R [b2] (analytic), Doron G [b3] (analytic), Wainwright K [b4] (analytic), Pantelis C [b5] (analytic), et al. (2009): Differences in neuropsychological performance between subtypes of obsessive—compulsive disorder (English). *Aust NZ J Psychiatr.* 43: 216–226.
38. Dittrich WH, Johansen T (2013): Cognitive deficits of executive functions and decision-making in obsessive-compulsive disorder. *Scand J Psychol.* 54: 393–400.
39. Cha KR, Koo M-S, Kim C-H, Kim JW, Oh W-J, Suh HS, Lee HS (2008): Nonverbal memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder patients with checking compulsions. *Depress Anxiety.* 25: E115–E120.
40. Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, et al. (2011): Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 187: 166–173.
41. Omori IM, Murata Y, Yamanishi T, Nakaaki S, Akechi T, Mikuni M, Furukawa TA (2007): The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive-compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *J Psychiatr Res.* 41: 776–784.
42. Samsa G, Samsa L (2018): *A Guide to Reproducibility in Preclinical Research: Acad Med.* 1.
43. Abramovitch A, Mittelman A, Tankersley AP, Abramowitz JS, Schweiger A (2015): Neuropsychological investigations in obsessive–compulsive disorder: A systematic review of methodological challenges. *Psychiatry Res.* 228: 112–120.
44. Gruner P, Pittenger C (2017): Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience, Cognitive Flexibility: Development, Disease, and Treatment.* 345: 243–255.
45. Allen PJ, Jimerson DC, Kanarek RB, Kocsis B (2017): Impaired reversal learning in an animal model of anorexia nervosa. *Physiol Behav.* 179: 313–318.
46. Torres-Lista V, De la Fuente M, Giménez-Llort L (2017): Survival Curves and Behavioral Profiles of Female 3xTg-AD Mice Surviving to 18-Months of Age as Compared to Mice with Normal Aging. *J Alzheimers Dis Rep.* 1: 47–57.
47. Mackinnon A, Mulligan R (2005): Estimation de l'intelligence prémorbide chez les francophones. *L'Encéphale.* 31: 31–43.
48. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. (2015): Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord.* 180: 179–184.
49. Sorge RE, Martin LJ, Isbester KA, Sotocinal SG, Rosen S, Tuttle AH, et al. (2014): Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nat Methods.* 11: 629–632.
50. Guarnieri DJ, Brayton CE, Richards SM, Maldonado-Aviles J, Trinko JR, Nelson J, et al. (2012): Gene Profiling Reveals a Role for Stress Hormones in the Molecular and Behavioral Response to Food Restriction. *Biol Psychiatry.* 71: 358–365.
51. Neely C, Lane C, Torres J, Flinn J (2018): The Effect of Gentle Handling on Depressive-Like Behavior in Adult Male Mice: Considerations for Human and Rodent Interactions in the Laboratory. *Behav Neurol.* 2018. doi: 10.1155/2018/2976014.
52. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW (2002): Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 22: 4563–4567.

53. Dickson PE, Rogers TD, Mar ND, Martin LA, Heck D, Blaha CD, et al. (2010): Behavioral flexibility in a mouse model of developmental cerebellar Purkinje cell loss. *Neurobiol Learn Mem.* 94: 220–228.
54. Jones B, Mishkin M (1972): Limbic lesions and the problem of stimulus—Reinforcement associations. *Exp Neurol.* 36: 362–377.
55. Gallistel CR, Fairhurst S, Balsam P (2004): The learning curve: Implications of a quantitative analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 13124–13131.
56. Patzelt EH, Kurth-Nelson Z, Lim KO, MacDonald AW (2014): Excessive state switching underlies reversal learning deficits in cocaine users. *Drug Alcohol Depend.* 134: 211–217.
57. Jarosz AF, Wiley J (2014): What Are the Odds? A Practical Guide to Computing and Reporting Bayes Factors. *J Probl Solving.* 7. doi: 10.7771/1932-6246.1167.
58. Wagenmakers E-J, Marsman M, Jamil T, Ly A, Verhagen J, Love J, et al. (2018): Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychon Bull Rev.* 25: 35–57.
59. Wasserstein RL, Lazar NA (2016): The ASA’s Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat.* 70: 129–133.
60. JASP Team (2018): JASP (Version 0.9) [Computer software]. Retrieved from <https://jasp-stats.org/>.
61. Rouder JN, Speckman PL, Sun D, Morey RD, Iverson G (2009): Bayesian t tests for accepting and rejecting the null hypothesis. *Psychon Bull Rev.* 16: 225–237.
62. Jamil T, Ly A, Morey RD, Love J, Marsman M, Wagenmakers E-J (2017): Default “Guel and Dickey” Bayes factors for contingency tables. *Behav Res Methods.* 49: 638–652.
63. Rouder JN, Morey RD, Verhagen J, Swagman AR, Wagenmakers E-J (2017): Bayesian analysis of factorial designs. *Psychol Methods.* 22: 304–321.
64. Wetzels R, Wagenmakers E-J (2012): A default Bayesian hypothesis test for correlations and partial correlations. *Psychon Bull Rev.* 19: 1057–1064.
65. Chiu T, Fang D, Chen J, Wang Y, Jeris C (2001): A robust and scalable clustering algorithm for mixed type attributes in large database environment. *ACM Press*, pp 263–268.
66. Leopold R, Backenstrass M (2015): Neuropsychological differences between obsessive-compulsive washers and checkers: A systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord.* 30: 48–58.
67. Manning EE, Dombrowski AY, Torregrossa MM, Ahmari SE (2018): Impaired instrumental reversal learning is associated with increased medial prefrontal cortex activity in Sapap3 knockout mouse model of compulsive behavior. *Neuropsychopharmacology.* 1.
68. Hamilton DA, Brigman JL (2015): Behavioral flexibility in rats and mice: contributions of distinct frontocortical regions. *Genes Brain Behav.* 14: 4–21.
69. Kim HW, Kang JI, Namkoong K, Jung K, Ha RY, Kim SJ (2015): Further evidence of a dissociation between decision-making under ambiguity and decision-making under risk in obsessive–compulsive disorder. *J Affect Disord.* 176: 118–124.
70. Banca P, Vestergaard MD, Rankov V, Baek K, Mitchell S, Lapa T, et al. (2014): Evidence Accumulation in Obsessive-Compulsive Disorder: the Role of Uncertainty and Monetary Reward on Perceptual Decision-Making Thresholds. *Neuropsychopharmacology.*
71. Rampacher F, Lennertz L, Vogeley A, Schulze-Rauschenbach S, Kathmann N, Falkai P, Wagner M (2010): Evidence for specific cognitive deficits in visual information processing in patients with OCD compared to patients with unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 34: 984–991.
72. Gonçalves OF, Marques TR, Lori NF, Sampaio A, Branco MC (2010): Obsessive–compulsive disorder as a visual processing impairment. *Med Hypotheses.* 74: 107–109.

73. Stern ER, Muratore AF, Taylor SF, Abelson JL, Hof PR, Goodman WK (2017): Switching between internally and externally focused attention in obsessive-compulsive disorder: Abnormal visual cortex activation and connectivity. *Psychiatry Res.* 265: 87–97.
74. Neuro-BSIK Mouse Phenomics Consortium, Loos M, Koopmans B, Aarts E, Maroteaux G, van der Sluis S, et al. (2015): Within-strain variation in behavior differs consistently between common inbred strains of mice. *Mamm Genome.* 26: 348–354.
75. Holmes A, le Guisquet AM, Vogel E, Millstein RA, Leman S, Belzung C (2005): Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 29: 1335–1346.
76. Lathe R (2004): The individuality of mice. *Genes Brain Behav.* 3: 317–327.
77. Freund J, Brandmaier AM, Lewejohann L, Kirste I, Kritzler M, Krüger A, et al. (2013): Emergence of Individuality in Genetically Identical Mice. *Science.* 340: 756–759.
78. Torquet N, Marti F, Campart C, Tolu S, Nguyen C, Oberto V, et al. (2018): Social interactions impact on the dopaminergic system and drive individuality. *Nat Commun.* 9: 3081.
79. Pittaras E, Callebert J, Chennaoui M, Rabat A, Granon S (2016): Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Struct Funct.* 221: 4615–4629.
80. Barlow RL, Alsiö J, Jupp B, Rabinovich R, Shrestha S, Roberts AC, et al. (2015): Markers of Serotonergic Function in the Orbitofrontal Cortex and Dorsal Raphé Nucleus Predict Individual Variation in Spatial-Discrimination Serial Reversal Learning. *Neuropsychopharmacology.* 40: 1619–1630.

Tables

Humans						
	Healthy (H)	OCD	BF ₁₀	Checkers (C)	Non-checkers (NC)	BF ₁₀
Sample size	40	40		21	19	
Gender (M/F)	15/25	15/25	0.26	10/11	5/14	0.44
Hand (R/L)	35/5	34/6	0.2	16/5	18/1	0.34
Age in years	40.28 (13.59)	40.15 (13.22)	0.18	41.9 (12.78)	38.21 (13.77)	0.15*
Education in years	5.43 (2.19)	5.15 (2.69)	0.37	5.1 (3.24)	5.21 (1.99)	0.13*
fNART IQ	108.18 (6.76)	107.4 (6.87)	0.2	106.81 (7.12)	108.05 (6.71)	0.14*
BDI	0.8 (1.34)	12.53 (6.56)	>100	11.05 (5.09)	14.16 (7.68)	>100*: H < C = NC
BIS-10	45 (9.89)	47.03 (11.75)	0.23	48.57 (12.14)	45.32 (11.38)	0.21*
STAI-A	40.40 (4.38)	62.60 (13.07)	>100	62.81 (10.08)	62.37 (16.04)	>100*: H < C = NC
STAI-B	36.05 (5.97)	65.38 (9.05)	>100	64.76 (5.65)	66.05 (11.88)	>100*: H < C = NC
OCI-R:						
Total score	3.88 (4.23)	30.43 (8.86)	>100	31.19 (7.85)	29.58 (10)	>100*: H < C = NC
Order subscore	1.45 (1.88)	6.28 (3.06)	>100	6.14 (3.14)	6.42 (3.04)	>100*: H < C = NC
Washing subscore	0.53 (1.06)	6.45 (4.59)	>100	4.43 (4.23)	8.68 (3.96)	>100*: H < C < NC
Checking subscore	0.35 (0.89)	5.68 (3.87)	>100	8.52 (2.23)	2.53 (2.65)	>100*: H < NC < C
Hoarding subscore	1.1 (1.37)	3.85 (2.93)	>100	4.29 (2.26)	3.37 (3.53)	>100*: H < C = NC
Obsession subscore	0.38 (0.77)	5.53 (2.97)	>100	5.1 (2.41)	6 (3.5)	>100*: H < C = NC
Neutralization subscore	0.18 (0.5)	2.65 (2.86)	>100	2.71 (3.02)	2.58 (2.76)	>100*: H < C = NC
YBOCS		25.25 (5.29)		24 (4.84)	26.63 (5.54)	0.85
Taking an antidepressant:		28		16	12	0.74
with an AAP		4		2	2	0.24
with a benzodiazepine		7		4	3	0.3
Fluoxetine-equivalent in mg/d		53.73 (57.65)		46.74 (47.88)	61.45 (67.34)	0.4
Psychiatric comorbidities:						
Anxiety disorder		11		9	2	6.27
Eating disorder		1		0	1	
Age at onset		15.23 (5.88)		15.05 (5.64)	15.42 (6.28)	0.31
Duration in years		24.92 (13.95)		26.86 (15.45)	22.79 (12.14)	0.43
C57BL/6J Mice						
	WT (W)	Sapap3 KO	BF ₁₀	Impaired KO (I)	Unimpaired KO (U)	BF ₁₀
Sample size	26	26		12	14	
Age in days	200.12 (12.23)	199.35 (12.29)	0.25	199.67 (14.9)	199.07 (10.13)	0.16*
Weight in g	35.47 (4.99)	29.71 (2.88)	>100	29.13 (3.32)	30.21 (2.46)	>100*: W > I = U
Number of grooming bouts	5.38 (3.75)	12.12 (7.05)	>100	14.58 (8.55)	10 (4.82)	>100*: W < I = U
Time spent grooming in %	11.76 (19.18)	25 (20.43)	3.11	29.01 (24.2)	21.56 (16.72)	1.71*: W < I = U

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the samples. Mean (SD). A BF₁₀ greater than one is in favour of a difference and vice versa. The further the BF₁₀ is from one, the greater the evidence and vice versa. The * indicates a JZS ANOVA BF₁₀ with the results of post hoc tests given after the BF₁₀ value; “=” indicating an absence of difference. AAP: atypical antipsychotic.

Humans						
	Healthy (H)	OCD	BF ₁₀	Checkers (C)	Non-checkers (NC)	BF ₁₀ ^{ANOVA}
Trials in acquisition phase	19.79 (7.29)	24.09 (9.89)	2.29	28.13 (11.59)	19.62 (4.74)	47.88: C > NC = H
Trials to reversal	26.09 (6.84)	29.09 (8.43)	0.64	31.87 (10.05)	26.02 (4.8)	3.98: C > NC = H
Reversal errors	1.64 (0.4)	1.48 (0.27)	1.5	1.46 (0.26)	1.51 (0.28)	0.72
SSC probability in %	4.1 (3.17)	5.2 (4.68)	0.41	6.47 (5.44)	3.8 (3.27)	1.19: C > NC = H
SSC errors	0.17 (0.19)	0.17 (0.16)	0.17	0.21 (0.17)	0.12 (0.15)	0.35
SCAPE probability in %	54.79 (22.53)	61.82 (15.26)	0.6	61.86 (14.78)	61.77 (16.17)	0.33
SCAPE errors	1.28 (0.16)	1.29 (0.21)	0.19	1.31 (0.25)	1.26 (0.15)	0.16
C57BL/6J Mice						
	WT (W)	Sapap3 KO	BF ₁₀	Impaired KO (I)	Unimpaired KO (U)	BF ₁₀ ^{ANOVA}
Trials in acquisition phase	464.66 (182.23)	438.39 (248.19)	0.22	560.08 (261.76)	334.07 (187.31)	2.35: U < I = W
Trials to reversal	437.7 (156.89)	554.39 (290.37)	0.7	746.87 (278.55)	389.4 (181.61)	>100: W = U < I
Reversal errors in %	25.84 (12.8)	22.08 (12.97)	0.44	11.1 (5.17)	31.49 (9.71)	>100: I < U = W
SSC probability in %	44.19 (3.65)	44.4 (4.09)	0.21	48.1 (1.88)	41.22 (2.36)	>100: U < W < I
SSC errors	0.57 (0.11)	0.45 (0.09)	27.74	0.41 (0.08)	0.48 (0.1)	>100: I < U < W

Table 2. Behavioral parameters. Mean (SD). A BF₁₀ greater than one is in favour of a difference and vice versa. The further the BF₁₀ is from one, the greater the evidence and vice versa. For JZS ANOVA, the results of post hoc tests are given after the BF₁₀ value with “=” indicating an absence of difference.

OCD patients		
	Trials to reversal	Reversal errors
Trials in acquisition phase	BF ₁₀ = 0.28, r = 0.14 [-0.18 0.42]	
Fluoxetine-equivalent dose	BF ₁₀ = 0.24, r = -0.105 [-0.39 0.21]	BF ₁₀ = 0.31, r = 0.16 [-0.16 0.43]
YBOCS	BF ₁₀ = 0.2, r = 0.03 [-0.28 0.33]	BF ₁₀ = 0.2, r = 0.02 [-0.29 0.32]
BDI	BF ₁₀ = 0.34, r = -0.17 [-0.44 0.15]	BF ₁₀ = 0.21, r = 0.05 [-0.25 0.35]
STAI-A	BF ₁₀ = 0.22, r = 0.08 [-0.23 0.37]	BF ₁₀ = 0.21, r = 0.03 [-0.25 0.35]
STAI-B	BF ₁₀ = 0.22, r = -0.08 [-0.37 0.23]	BF ₁₀ = 0.2, r = 0 [-0.3 0.3]
OCI-R Total score	BF ₁₀ = 0.2, r = -0.02 [-0.31 0.29]	BF ₁₀ = 0.33, r = 0.17 [-0.15 0.44]
OCI-R Checking subscore	BF ₁₀ = 2.96, r = 0.37 [0.06 0.6]	BF ₁₀ = 0.2, r = 0 [-0.3 0.3]
OCI-R Washing subscore	BF ₁₀ = 0.47, r = -0.22 [-0.48 0.1]	BF ₁₀ = 0.23, r = 0.1 [-0.21 0.38]
OCI-R Order subscore	BF ₁₀ = 0.27, r = -0.13 [-0.41 0.18]	BF ₁₀ = 0.2, r = 0.04 [-0.27 0.33]
OCI-R Hoarding subscore	BF ₁₀ = 0.2, r = 0.04 [-0.27 0.33]	BF ₁₀ = 0.24, r = -0.11 [-0.39 0.2]
OCI-R Obsession subscore	BF ₁₀ = 0.2, r = 0.02 [-0.29 0.32]	BF ₁₀ = 0.53, r = 0.23 [-0.09 0.49]
OCI-R Neutralization subscore	BF ₁₀ = 0.25, r = -0.12 [-0.4 0.2]	BF ₁₀ = 0.42, r = 0.2 [-0.11 0.47]
OCI-R Checking		
SSC probability in %	BF ₁₀ = 4.54, r = 0.4 [0.1 0.62]	
SSC errors	BF ₁₀ = 0.58, r = 0.24 [-0.08 0.5]	
SCAPE probability in %	BF ₁₀ = 0.38, r = -0.19 [-0.46 0.13]	
SCAPE errors	BF ₁₀ = 0.42, r = 0.2 [-0.11 0.47]	
Sapap3 KO mice		
	Trials to reversal	Reversal errors in %
Number of grooming bouts	BF ₁₀ = 0.32, r = 0.16 [-0.23 0.49]	BF ₁₀ = 0.65, r = -0.29 [-0.59 0.11]
Time spent grooming in %	BF ₁₀ = 0.29, r = -0.12 [-0.46 0.27]	BF ₁₀ = 0.49, r = -0.25 [-0.55 0.15]

Table 3. Correlation matrix. A BF₁₀ greater than one is in favour of a correlation and vice versa. The further the BF₁₀ is from one, the greater the evidence and vice versa.

Figures

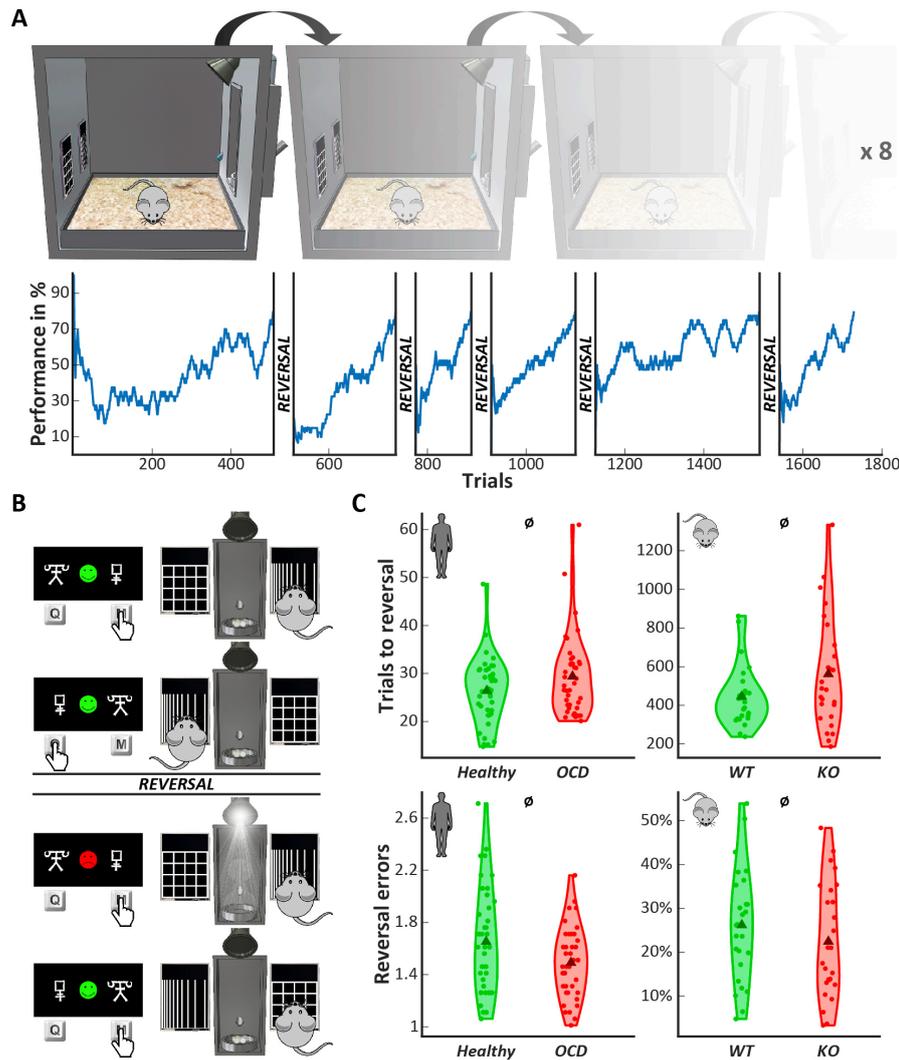


Figure 1. The reversal learning task. **(A) Up:** Illustration of the behavioral apparatus. 8 boxes are running in parallel with mice continuously living and working without any human intervention. *Left of a box: capacitive touchscreens. Frontward right of a box: pellet dispenser. Backward right of a box: water dispenser. Up right of a box: LED spot light.* **Down:** Performance of one mouse across the five reversals. The drop in performance after each reversal indicates that the mouse has properly learned the stimulus-reward association. *Blue line: performance on a 40-trial sliding window.* **(B)** Design of the human (left) and the mouse (right) versions of the reversal learning task. *On each trial, a pair of stimuli is displayed on the screens and the subject has to pick one. Depending on their choice (white hand/mouse) a positive (green smiley/pellet reward) or a negative (red smiley/aversive light) feedback is provided. By trial and error, the subject must find the positively-rewarded symbol. After the subject has repeatedly picked the correct symbol (see detailed criteria in Supplementary Methods and Material), reward contingencies are surreptitiously reversed and the previously positive stimulus become negative (and vice versa), yielding reversal errors on the first trials after the reversal before the subject adapt to the new contingencies.* **(C)** No difference was found between groups when taken as a whole for both humans (left – $n = 40$ per group) and mice (right – $n = 26$ per group), either when considering the number of trials needed to reach the reversal criterion (Up) or the number of reversal errors (Down). *Triangle: group mean. Dot: individual mean. \emptyset : $BF_{10} < 1$.*

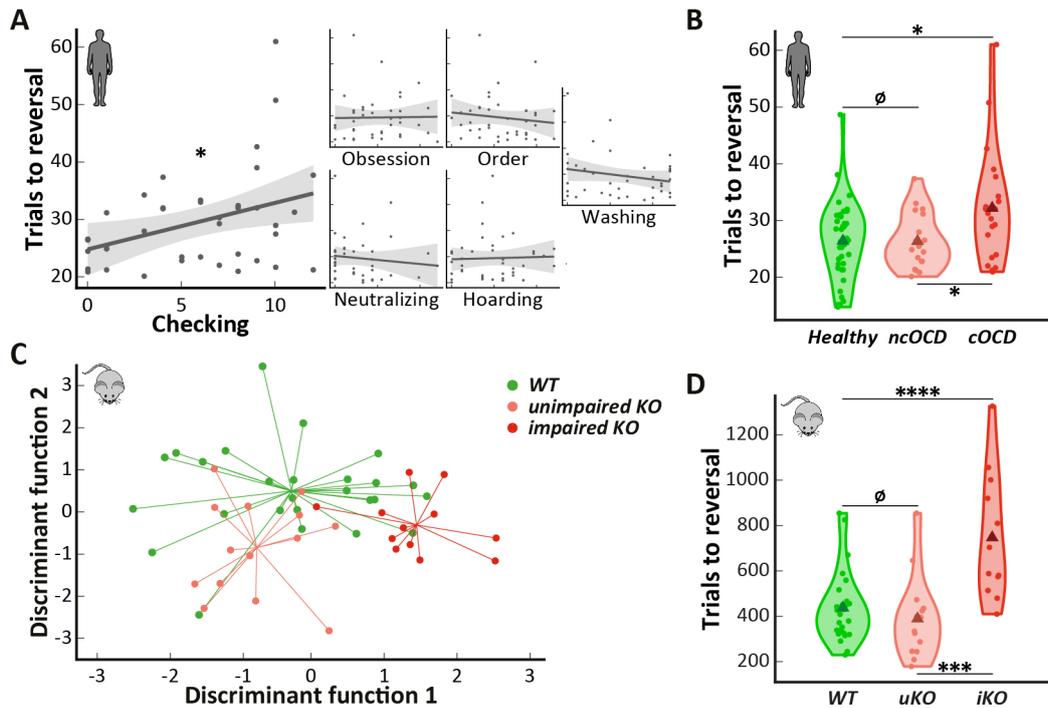


Figure 2. Only a subgroup of OCD patients and KO mice is impaired. **(A)** Only the severity of the checking symptoms measured by the OCI-R checking subscore predicts the number of trials needed to reach the reversal criterion. The higher the checking symptoms severity, the higher the number of trials needed. *Dark line: linear fit. Grey area: confidence interval.* **(B)** Based on this result, we segregated OCD patients with predominantly checking symptoms from the others and found that those ones only were impaired in terms of trials needed to reach the reversal criterion. *ncOCD: “non-checkers”. cOCD: “checkers”. Triangle: group mean. Dot: individual mean.* **(C)** A stepwise discriminant analysis was performed on the whole mice sample on the basis of the four behavioral parameters extracted from our task (number of trials to reversal, reversal errors, SSC probability and SSC errors) to confirm the two clusters identified within the KO mice by the two-step cluster analysis. The classification showed that overall 71.2 % of mice were correctly labeled with 83.3 % of the “impaired” KO mice correctly classified (16.7 % were classified as WT controls) vs 50 % for the “unimpaired” KO mice (50 % classified as WT controls). *The lines intersection indicates the group’s centroid.* **(D)** Only the “impaired” KO mice needed more trials to reach the reversal criterion compared to the other KO and WT mice. *uKO: “unimpaired” KO mice. iKO: “impaired” KO mice. Triangle: group mean. Dot: individual mean.*

\emptyset : $BF_{10} < 1$. *: $BF_{10} \geq 3$. **: $BF_{10} \geq 10$. ***: $BF_{10} \geq 30$. ****: $BF_{10} \geq 100$.

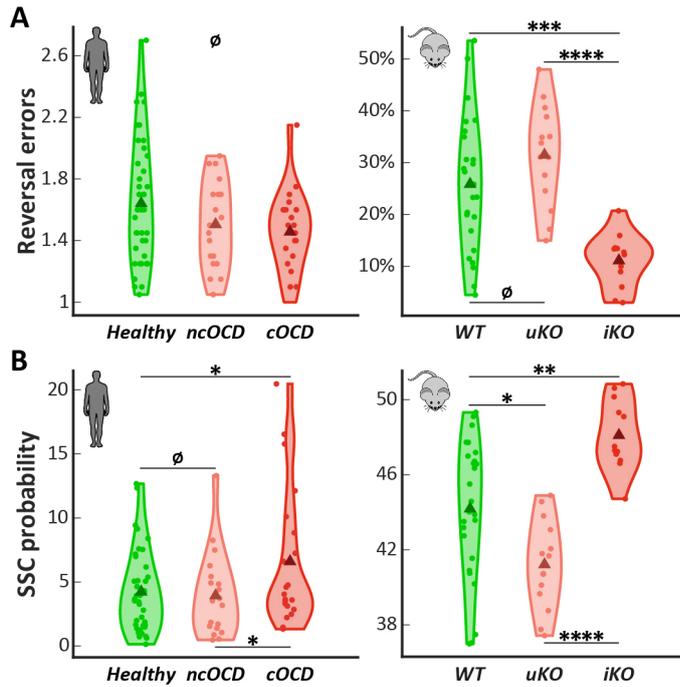


Figure 3. The impairment found in both OCD patients and KO mice subgroups is not explained by (A) a greater perseveration, with no difference between the human groups in term of reversal errors and with the “impaired” KO mice making fewer reversal errors than the other KO and WT mice. In fact, it turns out that (B) a higher response lability underlies this impairment with both OCD “checkers” and “impaired” KO mice showing an increased SSC probability compared to other groups. *ncOCD*: “non-checkers”. *cOCD*: “checkers”. *uKO*: “unimpaired” *KO* mice. *iKO*: “impaired” *KO* mice. Triangle: group mean. Dot: individual mean. ∅: $BF_{10} < 1$. *: $BF_{10} \geq 3$. **: $BF_{10} \geq 10$. ***: $BF_{10} \geq 30$. ****: $BF_{10} \geq 100$.

Supplementary Methods and Materials

Humans sample

Patients were recruited through an online advertisement on a patient association's web site (AFTOC) and among a cohort of severe patients followed in the psychiatric department of Albert Chenevier Hospital. Healthy comparison subjects were recruited through an online advertisement on an information web site dedicated to cognitive research (RISC). Diagnoses and co-morbidity were established by an experienced clinician with the French version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI v5 (1)). Exclusion criteria were defined as follows: actual major depressive episode, bipolar disorder, acute or chronic psychosis, substance abuse or dependency including alcohol, epilepsy, cerebral injury, or other neurological problems. To assess severity and clinical subtypes of obsessive-compulsive (OC) symptoms, the YBOCS was administered in OCD patients only, and the Obsessive Compulsive Inventory Revised (OCI-R (2)) was used to measure all participants' OC characteristics. Fifteen patients displayed contamination/washing symptoms, thirteen aggressive/checking symptoms, eight predominant aggressive/checking symptoms associated with contamination/washing symptoms and four had predominantly obsessive thoughts, mainly religious/mental rituals. The mean age at onset was 15.23 (± 5.881) years old and the mean illness duration was 24.92 (± 13.951) years. Depression, trait/state anxiety and impulsivity were assessed respectively with the short version of the Beck Depression Inventory (BDI (3)), the Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI (4)) and the Barratt impulsivity scale (BIS-10 (5)) in their French version. Among the patients taking part in this study, twenty-eight were free of any psychiatric comorbidity, eleven had a comorbid anxiety disorder (essentially general and social anxiety disorder) and one an eating disorder. Considering psychotropic medication, twenty-eight patients took an antidepressant drug alone or combined with antipsychotics or mood stabilizer and the remainder were medication-free. Controls were free of any current psychiatric or neurological disorder and subsequent medications.

Mice sample

The mice were born, weaned at post-natal day 21 and raised in the animal facility of the Brain and Spine Institute. Before performing the task, they were group living in individually-ventilated cages with ad-libitum access to water and food, under a temperature of 20-22°C and 50-60 % humidity and were maintained under a 12h light/dark cycle (white lights off at 8 pm). The mouse started the task when they were at least 6 months old since it is the onset age for the phenotype and the lesions expression (6). During the behavioral assessment which

approximately lasted a month, they were single-housed in the experimental cages until the task ends and were also maintained under the same 12h light/dark cycle with ad-libitum access to water. The first twenty-four hours in the experimental cage consisted in the habituation period. During this period, they had ad-libitum access to food (20 mg precision tablets, 5TUL, Test Diet) and were video-taped from the top in order to quantify the self-grooming behavior (see Grooming quantification). After this initial 24h period, mice no longer had access to ad libitum food but were delivered a tablet when they answered correctly to each launched trials of the behavioral task (see Behavioral task). Their weight was monitored every day and they were supplemented with tablets if they weighted under 80 % of their initial mass in order to strictly compensate the loss. They were constantly video-monitored.

Grooming quantification

The recorded videos were manually analyzed using Kinovea v0.8.15. The self-grooming measures (number of grooming bouts and proportion of time spent grooming) were extracted from a ten-minute activity period (a sufficient duration to highlight differences in the self-grooming behavior (7)) which started at 8 pm when mice become more active, after several hours of habituation. When a mouse was sleeping at 8 pm, the time window was moved forward until the mouse wakes up and leaves the nest. When a mouse was already engaged in a grooming bout at 8 pm, the time window was moved forward until the current grooming bout stops. If a mouse was still engaged in a grooming bout at the end of the time window, this one was moved forward in order to include only complete grooming bouts. Self-grooming was defined as one or more of the elements of the syntactic grooming chain in a flexible, non-chained order: elliptical strokes, small strokes, bilateral strokes, flank licks, and tail and genital licks (7–9). Consistent with previous studies, we counted grooming bouts independently when they were separated by more than two seconds (7, 10). Additionally, we considered two grooming bouts as independent when qualitatively different behavior interrupted the grooming sequence (i.e., jumping, locomotion, rearing) (7).

Humans reversal learning paradigm

The subjects sat in front of a 17” TFT monitor and a regular keypad. Two different abstract symbols from the Agathodaimon alphabet were displayed in white font on a black background on the left and right visual fields with randomized locations. Subjects had to choose one of these symbols by using either a left (“Q”) or a right (“M”) button-press depending on whether their chosen symbol was on the left or right side of the screen. The symbols remained

on screen until the subject made an answer with the instruction to respond as fast as possible. 750 ms after their response, a feedback in the shape of either a green smiling face or a red sad face was displayed during 500 ms indicating whether their answer was correct or not, with the win or loss of one point respectively. Inter-trials intervals were randomly sorted between 750 ms and 1250 ms. After 6 to 15 (randomized) consecutive correct responses, a reversal occurred and subjects had to adapt their reactions and respond to the formerly wrong symbol. To distract subjects, probabilistic errors were interspersed so that there was a 20 % chance of receiving a negative feedback despite a correct response and vice versa. In order to avoid misleading continuous probabilistic errors, we set a maximum of 3 possible continuous probabilistic errors and 3 possible probabilistic errors within a 10-trial sliding window. Moreover, a reversal never occurred on a probabilistic error and the 3 trials following a reversal were free of probabilistic errors. There were 3 breaks during the task with one every 6 reversals. Each break was followed by a change in the displayed pair of symbols. In addition, at random intervals of 3 to 10 trials, subjects were asked to rate their confidence in the answer they just gave, on a scale from one to six. The task ended after the completion of 20 reversals. All participants were first trained on the task with a few trials practice run (the training ended when the reversal criterion was reached) to familiarize themselves with the notion of probabilistic errors.

In addition to the main behavioral parameters (number of trials needed to reach the reversal criterion, reversal errors, SSC probability, SSC errors), two additional parameters compared to mice were also extracted: the probability of a strategy change after a probabilistic error (SCAPE, i.e., switching to the unrewarded stimulus following misleading negative feedback to a correct response) and the number of perseverative errors following a SCAPE (SCAPE errors)

Mice reversal learning paradigm

Prior to the beginning of the task, the mice were first acclimated to the experimental chamber and the food for 24 hours with a pellet delivered each time they nose poked in the pellet receptacle (two deliveries being separated by a 5 minutes period at least). After this acclimation phase, they underwent automatically two phases of instrumental pre-training. In the first phase, the mouse had to learn to touch the screens in order to get a reward (a pellet). When the mouse touched one of the screens, they started blinking during 15 s to indicate the mouse to retrieve a pellet into the receptacle. If the mouse succeeded to consecutively retrieve 10 rewards within 15 s, the second phase automatically initiated. In the second phase, the mouse had to learn to initiate a trial. When the mouse nose poked in the pellet receptacle, the screens

illuminated white for 60 s, indicating the mouse to touch one of them. If it did so before the screens turned off, they started blinking during 15 s indicating the mouse to retrieve a pellet into the receptacle. If it succeeded to retrieve consecutively 10 rewards within 15 s, the reversal learning task automatically initiated. The mice version of the task was the same as the human version, with the only difference being the absence of probabilistic error. When the mouse launched a trial by nose poking in the pellet receptacle, two different pattern stimuli were presented in white font on a black background on the left and right touchscreens with pseudo-randomized locations (the same pattern could not appear more than 3 times consecutively or 7 times in a 10-trial sliding window). The equiluminescent stimuli pair used was one of those recommended by Horner et al. (11), i.e. grid and lines. Once a trial was initiated, the mouse had 60 s to answer before the screens turned off (trial abortion). If the mouse made a correct response, the two screens blinked and the mouse had 15 s to nose poke for a reward. Otherwise, the aversive light was turned on for 5 s and the stimuli location remained the same for the subsequent trials until a correct response was made (corrective trials to avoid response lateralization). After a trial, the mouse could not launch another one during 5 s. After the mouse reached a criterion of 80 % correct responses over the latest 40 trials, a reversal occurred and the mouse had to adapt and answer on the formerly wrong stimulus. The task ended after the completion of 5 reversals. To control for any environmental influence, the mice underwent the task pair by pair, a KO and its WT littermate starting at the same time. The first rewarding stimulus was counterbalanced between pairs.

Behavioral apparatus

We have automatized the behavioral apparatus that the animal could live in the experimental chamber and then be exposed 24h a day to the task without any experimenter intervention. This allowed the mice to work according to its own physiological rhythm without stress and to increase the duration of exposition to the task (between 3 and 4 weeks on average). The behavioral apparatus consisted of a modified ENV-007CTX experimental chamber from Med Associates (Vermont, USA) with interior dimensions of 30.5 x 24.1 x 29.2 cm. The grid floor of the chamber was covered with a stainless-steel tray to receive bedding. On the left wall, there were two 2.8" TFT capacitive touchscreens (#2090, Adafruit, New York, USA) placed laterally and above the bedding tray with each of them controlled by an Arduino (Leonardo model, Adafruit) interfaced with the I/O module (DIG-716B, Med Associates). On the right wall, there was a pellet dispenser (ENV-203-20, Med Associates) delivering 20 mg precision tablets (5TUL, Test Diet, Missouri, USA) into a pellet receptacle (ENV-303WX, Med

Associates) equipped with an infrared head entry detector (ENV-303HDW, Med Associates) and centrally placed. On the left of the pellet receptacle, there was a water bottle (ENV-350RMX, Med Associates). On the ceiling, a micro camera (700TVL Super HAD CCD II with a 2.8 mm lens, Sony, Japan) associated with a red LED for night vision (5 mm, 55 cd) was fixed on the center and an aversive light (6W LED spot) was vertically located above the pellet receptacle and tilted toward the touchscreens. The apparatus was controlled by Med-PC IV software (Med Associates) running on a desktop computer (under the Windows 7 OS) equipped with the DIG-700P2-R2 PCI interface card (Med Associates). The task was coded in its proprietary language (MEDState Notation).

Bayesian statistics

This approach allows assessing not only the strength of the evidence against the null hypothesis but also the one in favor of it by computing the Bayes Factor (12), a ratio that contrasts, given the data, the likelihood of the alternative hypothesis (H_1) with the likelihood of the null hypothesis (H_0), hence noted BF_{10} . BF values have a natural and straightforward interpretation as indicative of “substantial” ($3 < BF < 10$), “strong” ($10 < BF < 30$), “very strong” ($30 < BF < 100$) and “decisive” ($BF > 100$) evidence in favor of H_1 (and conversely for H_0 for BF values below $1/3$, $1/10$, $1/30$ and $1/100$ respectively).

Change point analysis

To identify the perseverative phase in the mouse version of the task, a change point analysis was performed on the cumulative record of correct responses for each animal and for each reversal block (13). This analysis allowed the detection of change points which marked significant variations in the slope of the cumulative record, a useful metric for identifying changes in performance. We coded in MatLab R2016b (MathWorks) a recursive algorithm based on MatLab functions provided by Gallistel et al. in their 2004 paper (13) to search the individual cumulative records of performance (correct response = 1, incorrect response = 0) for putative change points (the trial deviating maximally from a straight line drawn between the start of the record and the assessed point). A χ^2 test was used to determine whether the frequencies of correct responses between the portion before the putative change point and the portion after it significantly differed. A logit value was derived from it (log of the odds against the null hypothesis that there is no change) to determine the strength of the evidence of a change in performance around the putative change point. A change point was retained if its logit value reached/exceeded the user defined one. We ran the algorithm on each reversal block for each

animal starting with the highest (and very conservative) logit value of 6 and, as suggested by Rountree-Harrison et al. (14), counting down of 0.1 until we could detect a change point marking a statistically significant distinction between the post reversal perseverative phase which corresponds to a maximum performance level of 40 %, and the learning phase which corresponds to a performance level exceeding 40 % (15, 16). The algorithm ended when a change point fulfilling the above-mentioned criteria was found or if the logit value reached the lowest acceptable value of 1.3.

Two-step cluster analysis

As its name suggests it, this algorithm is based on a two-stage approach: in the first stage, the algorithm undertakes a procedure that is very similar to the k-means algorithm. Based on these results, the procedure conducts a modified hierarchical agglomerative clustering procedure that combines the objects sequentially to form homogenous clusters. This algorithm has the advantage to automatically choose the number of clusters to retain by calculating measures of fit such as the Bayes Information Criterion (BIC). Two-step clustering also offers an overall goodness-of-fit measure called silhouette measure of cohesion and separation. It is essentially based on the average distances between the objects and can vary between -1 and +1. Specifically, a silhouette measure of less than 0.20 indicates a poor solution quality, a measure between 0.20 and 0.50 a fair solution, whereas values of more than 0.50 indicate a good solution. Furthermore, the procedure indicates each variable's importance for the construction of a specific cluster with a value ranging from 0 (least important) to 1 (most important). Our clustering was based on mice's behavioral parameters using the log-likelihood as a measure of distance and the BIC for automatic determination of the number of clusters. The clustering was followed by a stepwise discriminant analysis as a confirmatory procedure and included all mice (KO and WT). The analysis used the Wilks' lambda for variables selection and prior probabilities computed from group sizes along with the within-groups covariance matrix for classification.

Supplementary Results

The two-step cluster analysis identified two subgroups in KO mice but none in WT mice

On the basis of the four behavioral parameters extracted from our task (number of trials to reversal, reversal errors, SSC probability and SSC errors), two clusters were identified within the KO mice with a silhouette measure of 0.6, indicating a good solution. The same analysis was applied to WT controls but no cluster was found. The SSC probability was the most

important variable for clusters identification (importance value of 1), followed by the reversal errors proportion (0.79), the number of trials needed to reach reversal criterion (0.42) and the SSC perseverative errors (0.19). This clustering was confirmed by a stepwise discriminant analysis performed on the whole mice sample and using the same behavioral parameters. The classification showed that overall 71.2 % of mice were correctly labeled with 83.3 % of the “impaired” KO mice correctly classified (16.7 % were classified as WT controls) vs 50 % for the “unimpaired” KO mice (50 % classified as WT controls).

The higher response lability is reversal specific

In order to determine if this increased response lability is reversal specific, we compared the SSC probability in the acquisition phase for both species. In humans, we did not find a group effect ($BF_{10} = 0.41$, $\eta^2 = 0.04$). In mice, a group effect seemed to exist ($BF_{10} = 1.55$, $\eta^2 = 0.12$) with no difference between “impaired” KO mice and WT controls (43 ± 4.5 % vs 45.54 ± 8.74 %, $BF_{10} = 0.47$, $d = 0.33$ [-0.34 0.88]) and between “impaired” and “unimpaired” KO mice (43 ± 4.5 % vs 39.3 ± 6.84 %, $BF_{10} = 0.92$, $d = -0.63$ [-1.24 0.2]) while “unimpaired” KO mice tend to be less labile than WT controls ($BF_{10} = 2.44$, $d = 0.77$ [0.03 1.31]). Thus, both OCD “checkers” and “impaired” KO mice seem to show response lability only in a reversal context.

Supplementary Discussion

Although more complex tasks were developed to study cognitive flexibility to a higher degree in humans (17), we chose a reversal learning task in order to measure the same construct in both species. Indeed, the various components of cognitive flexibility are based on various regions of the prefrontal cortex (PFC) (18). However, there are strong divergences between a human and a rodent PFC (19–22). Thus, this task was of particular interest for its ability to measure the simplest and most conserved form of cognitive flexibility through species, namely the ability to reverse a stimulus-reward association (23). Moreover, it is essentially supported for both humans and mice by the OFC (24–26) which is a PFC region shared by both species (27–30), the activity of which is altered in OCD patients whether at rest (31) or during the execution of this task (32). We have also strengthened the cross-species validity of our task by excluding the paradigms classically used in rodents based on spatial discrimination. We rather developed a reversal learning task in mice based on visual discrimination, the most commonly used sensory modality in human studies. Some teams already tried to transpose humans’

experimental paradigms to rodents using the same modalities (33–35). However, they remain a minority with scarcely any studies assessing patients and animal models in parallel (36).

Since sight is a less important sense in rodents, some might argue that it would have been wiser to rely on a sensory modality naturally more developed in this species such as smell, to ensure that the impairment is not due to a difficulty in discriminating stimuli. However, beyond the fact that we used visual stimuli validated in rodents (11), the use of species-specific capabilities (as the use of olfactory stimuli) does not allow the generation of data that can be readily generalized to other species (37). On the contrary, the further away from species-specific abilities/behaviors, the more likely it is to assess a function/mechanism that transcends the species barrier (38). Another concern may rely on the use of deterministic feedbacks in rodents rather than probabilistic feedbacks. The choice of probabilistic feedbacks in humans was justified to increase the difficulty of the task as the use of deterministic feedback made it so simple that participants immediately detect the change in contingencies and start responding to the other stimulus. This issue does not arise in rodents for which the task is difficult enough in its deterministic version as it requires hundreds of trials to achieve only one reversal. It has also been shown that this difference is insignificant given the similarity of the data acquired in the two species using this paradigm (39).

In parallel to the effective implementation of a translational approach, one of the strengths of our study lies in the development of a setup dedicated to the behavioral assessment in ecological condition of our mice with a high throughput data acquisition allowing to obtain results unbiased by the stress induced by the environment or the experimenter (40–42). Indeed, most of animal studies relies on food deprivation, multiple labor-intensive sessions with daily manipulations without any respect towards the animal physiological cycle causing stress in animals. These factors are not fully considered with very few teams taking an interest in them and developing fully automated procedures that allow the animal to live and work in the experimental apparatus without these stress factors (43–45).

The use of Bayesian statistics is another strength of our study which allowed us to support the absence of certain differences, notably in terms of "classical" perseveration but also to quantify the weight of evidence in favor or against a difference. This strength also points out a limitation to the interpretation of our results, especially those obtained with humans. Indeed, the differences highlighted between the checking patients and the healthy subjects are all supported by a Bayes Factor lower than 10 reflecting a substantial evidence but far from being decisive with a moderate effect size which is not the case with mice. This points out to the need to replicate these results on an even larger sample than the one included in this study.

Supplementary tables

Model Comparison

Models	BF ₁₀
Null model	1.000
Checking subtype	3.975
Comorbid anxiety disorder	0.332
Checking subtype + Comorbid anxiety disorder	2.069
Checking subtype + Comorbid anxiety disorder + Checking subtype * Comorbid anxiety disorder	1.250

Analysis of Effects

Effects	BF _{Inclusion}
Checking subtype	4.539
Comorbid anxiety disorder	0.483
Checking subtype * Comorbid anxiety disorder	0.604

Note. Compares models that contain the effect to equivalent models stripped of the effect. Higher-order interactions are excluded.

Supplementary Table S1. Effect of having a comorbid anxiety disorder on the mean number of trials needed to reach reversal criterion.

Model Comparison

Models	BF ₁₀
Null model	1.000
Checking subtype	1.189
Comorbid anxiety disorder	0.361
Checking subtype + Comorbid anxiety disorder	0.444
Checking subtype + Comorbid anxiety disorder + Checking subtype * Comorbid anxiety disorder	0.163

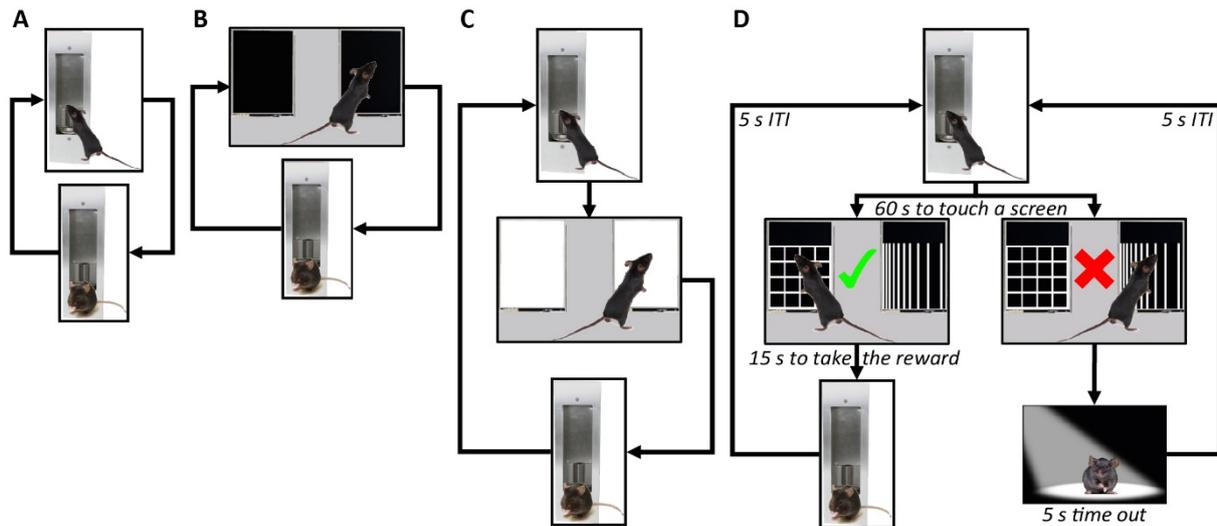
Analysis of Effects

Effects	BF _{Inclusion}
Checking subtype	1.200
Comorbid anxiety disorder	0.367
Checking subtype * Comorbid anxiety disorder	0.367

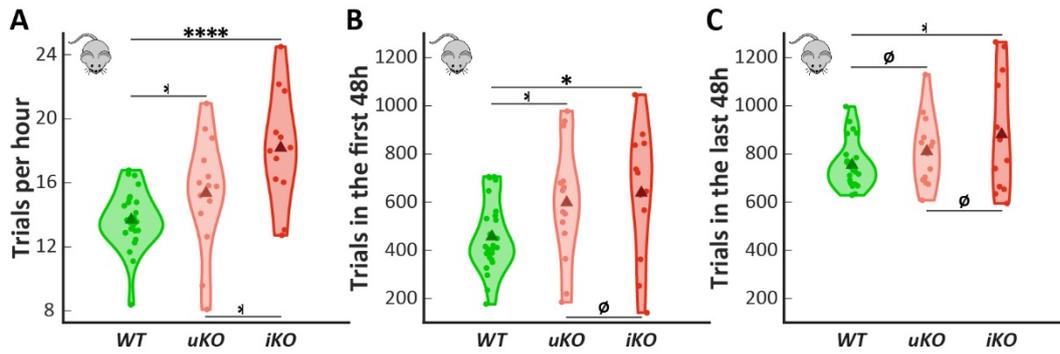
Note. Compares models that contain the effect to equivalent models stripped of the effect. Higher-order interactions are excluded.

Supplementary Table S2. Effect of having a comorbid anxiety disorder on the probability of spontaneous strategy change.

Supplementary figures

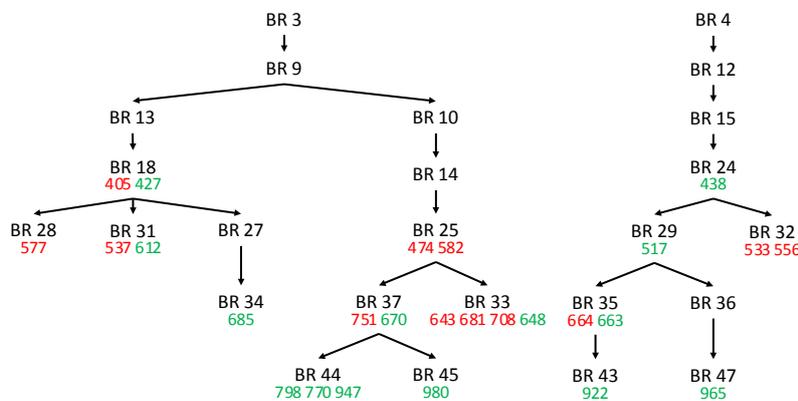


Supplementary Figure S1. The four stages of the mouse version of the task. (A) Acclimation to the experimental chamber and the food for 24 hours. *A pellet is delivered each time the mouse nose poke in the pellet receptacle (two deliveries being separated by a 5 minutes period at least).* (B) Screen touch learning: the mouse has to learn to touch the screens in order to get a reward (a pellet). *One screen touch initiates a 15-seconds blink to indicate the reward availability. This stage ends with 10 rewards consecutively retrieved within 15 seconds.* (C) Trial initiation learning: the mouse has to learn to launch a trial before touching a screen in order to get a reward. *A nose poke in the pellet receptacle initiates the white illumination of the screens for 60 seconds, indicating the mouse to touch one of them. A screen touch within 60 seconds turns them off and launch a 15-seconds blink to indicate the reward availability. This stage ends with 10 rewards consecutively retrieved within 15 seconds.* (D) A trial sequence of the reversal stage. *First, the mouse has to nose poke into the pellet dispenser to launch a trial, triggering the stimuli display. It has then 60 seconds to choose a stimulus, otherwise the screens turn off and the mouse will have to launch a trial again. In case of a good choice, the mouse has 15 seconds to retrieve the pellet. In case of a wrong choice, the spot light is turned on for 5 seconds. At the end of the trial, the mouse has to wait for 5 seconds before it can launch a new one.*



Supplementary Figure S2. The Sapap3 KO mice are more active compared to WT mice. **(A)** The Sapap3 KO mice performed more trials per hour in average than WT mice with the impaired KO mice subgroup having the highest rate. **(B)** The Sapap3 KO mice performed more trials in the first 48 hours after the beginning of the task. **(C)** No significant difference in engagement level in the last 48 hours of the task (3 weeks after the beginning of the task in average). All mice were significantly more engaged in the last 48 hours compared to the first 48 hours (JZS two-way mixed ANOVA, $BF_{10} > 100$, $\eta^2 = 0.5$; with no group influence over time, $BF_{10} = 0.99$, $\eta^2 = 0.02$). *uKO*: “unimpaired” KO mice. *iKO*: “impaired” KO mice. Triangle: group mean. Dot: individual mean.

∅: $BF_{10} < 1$. *: $BF_{10} > 1$. *: $BF_{10} \geq 3$. **: $BF_{10} \geq 10$. ***: $BF_{10} \geq 30$. ****: $BF_{10} \geq 100$.



Supplementary Figure S3. Sapap3 KO mice genealogy. BR = breeding pair. In green: unimpaired KO mouse. In red: impaired KO mouse.

Supplementary references

1. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, et al. (2013, July 8): Mini International Neuropsychiatric Interview. American Psychological Association. doi: 10.1037/t18597-000.
2. Zermatten A, Van der Linden M, Jermann F, Ceschi G (2006): Validation of a French version of the Obsessive–Compulsive Inventory-Revised in a non-clinical sample. *Rev Eur Psychol Appliquée/European Rev Appl Psychol.* 56: 151–155.
3. Beck AT, Beck RW (1972): Screening Depressed Patients in Family Practice: A Rapid Technic. *Postgrad Med.* 52: 81–85.
4. Gauthier J, Bouchard S (1993): A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger’s State-Trait Anxiety Inventory. *Can J Behav Sci Can Sci Comport.* 25: 559–578.
5. Baylé FJ, Bourdel MC, Caci H, Gorwood P, Chignon J-M, Adés J, Lôo H (2000): Structure factorielle de la traduction française de l’échelle d’impulsivité de Barratt (BIS-10). *Can J Psychiatry.* 45: 156–165.
6. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J-D, et al. (2007): Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature.* 448: 894–900.
7. van den Boom BJG, Pavlidi P, Wolf CJH, Mooij AH, Willuhn I (2017): Automated classification of self-grooming in mice using open-source software. *J Neurosci Methods.* 289: 48–56.
8. Berridge KC, Fentress JC, Parr H (1987): Natural syntax rules control action sequence of rats. *Behav Brain Res.* 23: 59–68.
9. Kalueff AV, Aldridge JW, LaPorte JL, Murphy DL, Tuohimaa P (2007): Analyzing grooming microstructure in neurobehavioral experiments. *Nat Protoc.* 2: 2538–2544.
10. Mahgoub M, Adachi M, Suzuki K, Liu X, Kavalali ET, Chahrour MH, Monteggia LM (2016): MeCP2 and histone deacetylases 1 and 2 in dorsal striatum collectively suppress repetitive behaviors. *Nat Neurosci.* 19: 1506–1512.
11. Horner AE, Heath CJ, Hvoslef-Eide M, Kent BA, Kim CH, Nilsson SRO, et al. (2013): The touchscreen operant platform for testing learning and memory in rats and mice. *Nat Protoc.* 8: 1961–1984.
12. Wagenmakers E-J, Marsman M, Jamil T, Ly A, Verhagen J, Love J, et al. (2018): Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychon Bull Rev.* 25: 35–57.
13. Gallistel CR, Fairhurst S, Balsam P (2004): The learning curve: Implications of a quantitative analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 13124–13131.
14. Rountree-Harrison D, Burton TJ, Leamey CA, Sawatari A (2018): Environmental Enrichment Expedites Acquisition and Improves Flexibility on a Temporal Sequencing Task in Mice. *Front Behav Neurosci.* 12. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00051.
15. Dickson PE, Rogers TD, Mar ND, Martin LA, Heck D, Blaha CD, et al. (2010): Behavioral flexibility in a mouse model of developmental cerebellar Purkinje cell loss. *Neurobiol Learn Mem.* 94: 220–228.
16. Jones B, Mishkin M (1972): Limbic lesions and the problem of stimulus—Reinforcement associations. *Exp Neurol.* 36: 362–377.
17. Gruner P, Pittenger C (2017): Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience, Cognitive Flexibility: Development, Disease, and Treatment.* 345: 243–255.
18. Dajani DR, Uddin LQ (2015): Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci.* 38: 571–578.
19. Bicks LK, Koike H, Akbarian S, Morishita H (2015): Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Front Psychol.* 6. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01805.

20. Uylings HBM, Groenewegen HJ, Kolb B (2003): Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res, The Rodent Prefrontal Cortex*. 146: 3–17.
21. Wise SP (2008): Forward Frontal Fields: Phylogeny and Fundamental Function. *Trends Neurosci*. 31: 599–608.
22. Seamans JK, Laphs CC, Durstewitz D (2008): Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: Insights from electrophysiology. *Neurotox Res*. 14: 249–262.
23. Bunge SA, Zelazo PD (2006): A Brain-Based Account of the Development of Rule Use in Childhood. *Curr Dir Psychol Sci*. 15: 118–121.
24. Ghahremani DG, Monterosso J, Jentsch JD, Bilder RM, Poldrack RA (2009): Neural Components Underlying Behavioral Flexibility in Human Reversal Learning. *Cereb Cortex*. 20: 1843–1852.
25. Hamilton DA, Brigman JL (2015): Behavioral flexibility in rats and mice: contributions of distinct frontocortical regions. *Genes Brain Behav*. 14: 4–21.
26. Tsuchida A, Doll BB, Fellows LK (2010): Beyond Reversal: A Critical Role for Human Orbitofrontal Cortex in Flexible Learning from Probabilistic Feedback. *J Neurosci*. 30: 16868–16875.
27. Wallis JD (2012): Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nat Neurosci*. 15: 13–19.
28. Heilbronner SR, Rodriguez-Romaguera J, Quirk GJ, Groenewegen HJ, Haber SN (2016): Circuit-Based Corticostriatal Homologies Between Rat and Primate. *Biol Psychiatry*. 80: 509–521.
29. Schoenbaum G, Setlow B, Gallagher M (2002): Orbitofrontal cortex: modeling prefrontal function in rats. *Neuropsychol Mem*. Guilford Press, pp 463–477.
30. Öngür D, Price JL (2000): The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cereb Cortex*. 10: 206–219.
31. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET (2008): Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 32: 525–549.
32. Remijnse PL, Nielen MA, van Balkom AM, et al (2006): REduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 63: 1225–1236.
33. Bussey TJ, Holmes A, Lyon L, Mar AC, McAllister KAL, Nithianantharajah J, et al. (2012): New translational assays for preclinical modelling of cognition in schizophrenia: The touchscreen testing method for mice and rats. *Neuropharmacology*. 62: 1191–1203.
34. Brigman JL, Graybeal C, Holmes A (2010): Predictably irrational: assaying cognitive inflexibility in mouse models of schizophrenia. *Front Neurosci*. 4. Retrieved February 14, 2014, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2938983/>.
35. O’Leary JD, O’Leary OF, Cryan JF, Nolan YM (2018): A low-cost touchscreen operant chamber using a Raspberry PiTM. *Behav Res Methods*. . doi: 10.3758/s13428-018-1030-y.
36. Mishra J, Gazzaley A (2016): Cross-species Approaches to Cognitive Neuroplasticity Research. *NeuroImage*. 131: 4–12.
37. Sarter M, Berntson GG (1999): Tapping artificially into natural talents. *Trends Neurosci*. 22: 300–301.
38. Sarter M (2004): Animal cognition: defining the issues. *Neurosci Biobehav Rev, Neurobiology of Cognition in Laboratory Animals: Challenges and Opportunités*. 28: 645–650.
39. Ragland JD, Cools R, Frank M, Pizzagalli DA, Preston A, Ranganath C, Wagner AD (2009): CNTRICS Final Task Selection: Long-Term Memory. *Schizophr Bull*. 35: 197–212.

40. Sorge RE, Martin LJ, Isbester KA, Sotocinal SG, Rosen S, Tuttle AH, et al. (2014): Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nat Methods*. 11: 629–632.
41. Guarnieri DJ, Brayton CE, Richards SM, Maldonado-Aviles J, Trinko JR, Nelson J, et al. (2012): Gene Profiling Reveals a Role for Stress Hormones in the Molecular and Behavioral Response to Food Restriction. *Biol Psychiatry*. 71: 358–365.
42. Neely C, Lane C, Torres J, Flinn J (2018): The Effect of Gentle Handling on Depressive-Like Behavior in Adult Male Mice: Considerations for Human and Rodent Interactions in the Laboratory. *Behav Neurol*. 2018. doi: 10.1155/2018/2976014.
43. Rummelink E, Smit AB, Verhage M, Loos M (2016): Measuring discrimination- and reversal learning in mouse models within 4 days and without prior food deprivation. *Learn Mem*. 23: 660–667.
44. Torquet N, Marti F, Campart C, Tolu S, Nguyen C, Oberto V, et al. (2018): Social interactions impact on the dopaminergic system and drive individuality. *Nat Commun*. 9: 3081.
45. Maroteaux G, Arefin TM, Harsan L-A, Darq E, Ben Hamida S, Kieffer BL (2018): Lack of anticipatory behavior in Gpr88 knockout mice showed by automatized home cage phenotyping. *Genes Brain Behav*. e12473.

C. Influence d'un ISRS sur la flexibilité cognitive chez les souris Sapap3 KO

I. Introduction

Mon travail précédemment décrit a mis en évidence un déficit de flexibilité cognitive dans une tâche de *reversal learning* similaire entre les seuls patients souffrant de TOC de vérification et un sous-groupe de souris Sapap3 KO. Cette observation pose la question du lien entre flexibilité cognitive et compulsion. En effet, le fait que l'ensemble des sujets présentent des comportements compulsifs mais avec seulement une partie d'entre eux déficitaire sur le plan de la flexibilité est un argument en faveur d'une absence de lien causal entre cette dimension et la compulsion ; ou tout du moins certaines formes de compulsion. L'absence de corrélation entre la profondeur de ce déficit et la sévérité des comportements compulsifs abonde dans ce sens ; tout comme certaines études montrant que l'amendement du TOC ne s'accompagne pas d'un changement dans la flexibilité cognitive (Vriend *et al.*, 2013 ; Verfaillie *et al.*, 2016)⁹⁵. Une autre observation intrigue : le fait que le déficit retrouvé n'était pas caractérisé par une plus grande tendance à persévérer, comme l'on s'y attendrait, mais par une plus grande labilité dans la réponse traduisant une difficulté à se fixer sur le stimulus nouvellement récompensant. Ceci pose donc la question de savoir si ce déficit dans notre tâche correspond bien à un déficit de flexibilité cognitive ou s'il est relatif à un tout autre processus dysfonctionnel. En effet, le fait que le sous-groupe identifié comme déficitaire chez les patients corresponde au sous-type "vérification" du TOC rend plausible l'hypothèse d'un déficit sous-tendu par le doute pathologique de ces patients et non un défaut de flexibilité *per se*. Cependant, on s'attendrait dans ce cas de figure à un accroissement du temps de réponse lors d'un changement pour le stimulus incorrect après un choix correct ; ce qui n'est pas le cas dans les deux espèces⁹⁶. Ni d'ailleurs ce temps de réponse est réduit, éliminant l'hypothèse de l'impulsivité. Ce déficit pourrait ainsi être une forme plus frustrée de persévération qui ne se manifesterait pas de manière classique par une persistance dans le stimulus précédemment récompensant tout de suite après renversement ; mais par une influence latente de ce dernier qui s'atténuerait à mesure de la mise à distance du renversement des contingences.

⁹⁵ Ces études ne prenant pas en compte l'hétérogénéité clinique et ayant inclus un faible effectif, la question reste ouverte.

⁹⁶ Absence de différence entre les groupes concernant le temps de réponse standardisé lors d'une réponse incorrecte suivant une réponse correcte ; ce pour les deux espèces. $BF_{10} < 1$; JZS ANOVA bayésienne avec un a priori non informé multivarié de Cauchy ($\mu = 0$, $\sigma = 1/2$).

Un moyen de tester ces hypothèses serait l'étude de l'influence d'un ISRS sur les performances dans notre tâche, parallèlement à l'effet sur la compulsion. En effet, mise à part l'efficacité des ISRS à réduire les comportements compulsifs dans les deux espèces ; il a été montré que la sérotonine a une influence directe sur la flexibilité cognitive, particulièrement dans ce type de tâche (Logue & Gould, 2014). Des études chez des sujets humains (Murphy *et al.*, 2002) et des rongeurs (Lapiz-Bluhm *et al.*, 2009) sains ont montré qu'une déplétion en sérotonine impacte négativement les performances dans une tâche de *reversal learning*⁹⁷ ; alors qu'au contraire une augmentation des taux de sérotonine les améliore drastiquement (Brigman *et al.*, 2010b). Concernant l'effet spécifique d'un ISRS, alors qu'une administration aigüe a un impact négatif sur la flexibilité de par l'induction d'une déplétion en sérotonine médiée par les récepteurs 5-HT_{1A}⁹⁸, ce tant chez l'humain (Chamberlain *et al.*, 2006b), que le rongeur (Bari *et al.*, 2010) ; une administration chronique entraîne des performances accrues avec diminution des erreurs persévératives et prévalence d'une stratégie de réponse *win – stay* chez le rongeur sain (Bari *et al.*, 2010).

Cependant, les deux sous-groupes de patients de mon étude avaient une proportion similaire de patients sous ISRS à des doses équivalentes. Considérant l'effet de ces molécules sur ma tâche (baisse des erreurs persévératives), il est difficile de tirer une conclusion de mes données sans étude subséquente sur patients naïfs de tout traitement. Malheureusement, le recrutement d'une cohorte de sujets naïfs de tout traitement suffisamment large pour considérer l'hétérogénéité clinique du trouble n'est pas chose aisée. C'est ainsi que notre modèle animal trouve tout son intérêt en nous donnant l'opportunité de tester spécifiquement l'effet d'un ISRS et de confirmer/infirmier ainsi l'absence de lien entre le déficit retrouvé dans notre tâche et la compulsion ; tout comme la possibilité de savoir si ce déficit relève de la flexibilité cognitive. En effet, si ce déficit n'est pas corrigé par l'administration chronique d'un ISRS amendant les comportements de toilettage compulsif ; alors l'hypothèse d'un lien de causalité sera rendue encore moins probable. De plus, cela donnera un argument en faveur d'une absence de lien entre ce déficit et la flexibilité cognitive ; cette molécule modulant positivement cette dimension.

⁹⁷ Augmentation des erreurs persévératives et difficulté à adopter une stratégie de réponse *win – stay*, contrairement au *lose – shift* surreprésenté.

⁹⁸ L'augmentation aigüe des taux de sérotonine induite par l'inhibition de son transporteur va entraîner une suractivation de cet autorécepteur somatodendritique qui a une activité inhibitrice sur la synthèse et le relargage de la sérotonine. Ceci entraîne donc une déplétion paradoxale de ce neurotransmetteur.

II. Méthodes

16 souris Sapap3 KO mâles âgées d'environ 7 mois ont été incluses dans cette étude. L'élevage, les conditions de vie, le dispositif expérimental et la méthode de quantification du comportement de toilettage sont identiques à ce qui a été décrit dans l'étude précédente. J'ai été le seul à manipuler l'ensemble des souris durant toute la durée de l'expérimentation ; évitant ainsi d'introduire un biais lié à l'expérimentateur. Les souris ont été préalablement enregistrées durant 24h pour l'évaluation du niveau de toilettage, avant de débiter la procédure qui se déroulait comme suit :

- Les souris étaient divisées en deux groupes appariés de 8 recevant soit de la fluoxétine, soit une solution saline (groupe placebo) ; ce en injection intra-péritonéale (IP). La décision de procéder à des injections IP plutôt qu'à une dilution du produit dans l'eau de boisson repose sur le bien meilleur contrôle de la dose reçue en IP qu'en administration orale ; évitant ainsi l'introduction d'un biais dans les résultats. En effet, cette dernière entraîne l'administration d'une dose fluctuante d'un jour à l'autre et non standardisée entre les souris. La fluoxétine était administrée à la dose de 5 mg/kg, dose IP montrée effective pour réduire le comportement de toilettage compulsif (Welch *et al.*, 2007), et diluée dans une solution de NaCl 0,9 % à la concentration de 0,6 mg/ml. Les souris injectées recevaient ainsi une dose de 8,33 µL/g. Les souris affectées au groupe placebo recevaient le même volume par gramme de solution saline (NaCl 0,9 %).
- Fluoxétine et solution saline étaient administrées une fois par jour à heure fixe durant 7 jours. Durant cette période, les souris étaient isolées dans leur cage de vie en zone d'hébergement. Cette administration subchronique préalable à l'entrée dans la tâche se justifiait par la démonstration d'un effet subchronique (6 jours au moins) et non aiguë de la fluoxétine sur le comportement de toilettage compulsif (Welch *et al.*, 2007). Ceci permettait de plus une habituation des souris à cette manipulation préalablement au début de la tâche ; atténuant ainsi l'effet du stress généré par cette procédure sur les performances.
- A l'issue de cette période de traitement de 7 jours, les souris étaient réenregistrées durant 24h pour une nouvelle évaluation du niveau de toilettage. Elles débutaient par la suite la tâche de *reversal learning* précédemment décrite. Les paramètres d'intérêt restaient les mêmes, à savoir le nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère de renversement des contingences, la probabilité de réponse incorrecte suivant une réponse correcte (SSC pour *spontaneous strategy change*), le nombre d'erreurs persévératives après SSC et le nombre d'erreurs persévératives après renversement exprimé en pourcentage d'erreurs dans la phase

persévérative⁹⁹. Pour contrôler l'influence de l'environnement, les souris ont été soumises à l'ensemble de la procédure par paire (une sous fluoxétine couplée à une sous solution saline), simultanément. Le premier stimulus récompensant dans la tâche a été contrebalancé entre les paires pour contrôler un éventuel biais d'attraction.

- Durant le déroulé de la tâche, les souris continuaient de recevoir le traitement par fluoxétine/solution saline de manière similaire aux 7 jours qui ont précédé (une injection IP/j) ; ce jusqu'à la fin de la tâche (réalisation de 5 renversements des contingences, réapprentissage inclus).

Sur le plan statistique, toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel JASP v0.10. Un JZS t-test bayésien apparié bilatéral (ou unilatéral quand justifié, indiqué par $BF_{\pm 0}$) avec un a priori non informé de Cauchy ($\mu = 0, \sigma = 1/\sqrt{2}$) a été utilisé pour comparer les deux groupes.

III. Résultats

Les deux groupes ne différaient pas en termes de niveau basal de toilettage compulsif, de lésions cutanées et de poids (Tableau 4).

Souris Sapap3 KO			
	Fluoxétine	Saline	BF ₁₀
Souris avec lésions	2/8	2/8	
Poids en gramme	29.8 (4)	29.94 (2.86)	0.34
Nombre d'initiations du toilettage	15.25 (8.66)	14.13 (10.43)	0.34
Temps consacré au toilettage en %	29.27 (25.43)	18.62 (14.2)	0.61

Tableau 4 : Caractéristiques phénotypiques des deux groupes

Un BF_{10} supérieur à 1 est en faveur d'une différence et vice versa. Plus le BF_{10} s'éloigne de 1, plus le niveau de preuve est élevé ; et inversement.

Sur le plan du toilettage compulsif (Figure 50), le traitement par fluoxétine a bien entraîné une réduction de celui-ci mais seulement au niveau de sa fréquence d'initiation ($BF_{+0} = 8,38$)¹⁰⁰ ; le temps total consacré au toilettage n'ayant pas été réduit de manière significative ($BF_{10} = 0.95$). Ceci reproduit les résultats de l'étude de Welch *et al.* (2007), bien que ces derniers n'aient pas reporté l'effet de la fluoxétine sur ce dernier paramètre. Dans le

⁹⁹ Définie comme un bloc d'essais suivant un renversement avec un taux d'erreurs supérieur à 60 %. Ce bloc était identifié grâce à une analyse de la courbe d'apprentissage selon la méthode de Gallistel *et al.* (2004).

¹⁰⁰ Un test unilatéral a été réalisé du fait de l'hypothèse a priori d'une réduction du comportement de toilettage compulsif par la fluoxétine devant les données des études précédentes.

groupe placebo, il n'y avait pas d'effet tant au niveau du nombre d'initiation de séquences ($BF_{10} = 0.58$) que du temps consacré au toilettage ($BF_{10} = 0.37$). A l'issu des 7 jours, le groupe traité par fluoxétine présentait une fréquence plus faible de toilettage que le groupe placebo ($BF_{10} = 5.13$)¹⁰¹ mais le temps total passé à se toiletter était similaire ($BF_{10} = 0.37$).

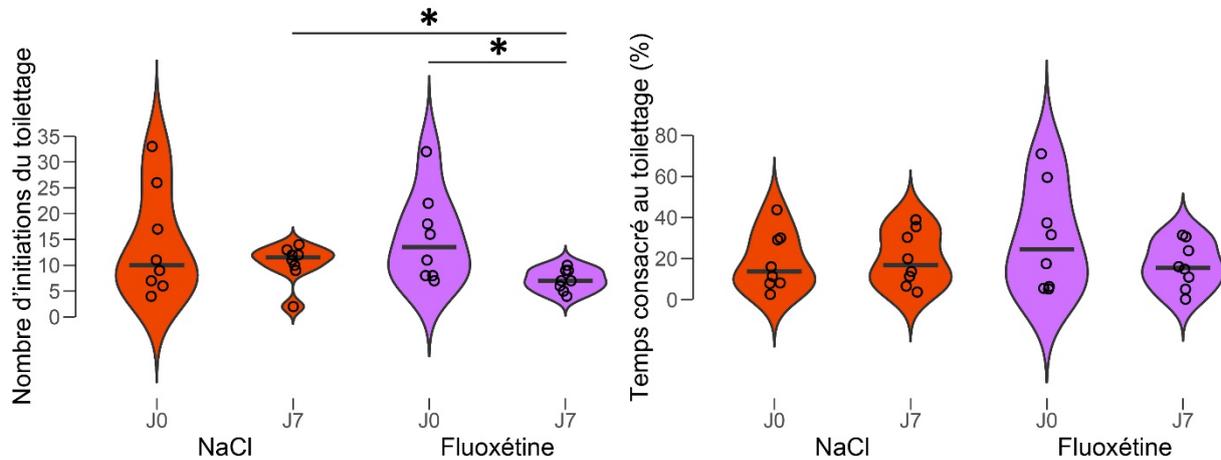


Figure 50 : Effet de la fluoxétine sur le comportement de toilettage

Barre : médiane. Cercles : données individuelles.

*: $BF_{10} \geq 3$. **: $BF_{10} \geq 10$. ***: $BF_{10} \geq 30$. ****: $BF_{10} \geq 100$.

Au niveau des performances dans la tâche de *reversal learning*, elles ne différaient sur aucun des paramètres d'intérêt (Tableau 5) ; bien qu'il semble que les souris sous fluoxétine aient un apprentissage accéléré (niveau de preuve anecdotique).

Souris Sapap3 KO

	Fluoxétine	Saline	BF_{10}
Nombre d'essais – acquisition	321,9 (85,84)	495,6 (212,83)	1,73
Nombre d'essais - renversement	521,23 (206,75)	623,58 (274,5)	0,42
Erreurs persévératives en %	15,03 (9,68)	16,35 (10,87)	0,35
Probabilité de SSC en %	46,42 (3,99)	47,65 (3,74)	0,42
Erreurs persévératives post SSC	0,39 (0,09)	0,44 (0,18)	0,45

Tableau 5 : Performances à la tâche de *reversal learning*

Moyenne (déviation standard). Un BF_{10} supérieur à 1 est en faveur d'une différence et vice versa. Plus le BF_{10} s'éloigne de 1, plus le niveau de preuve est élevé ; et inversement. Un BF_{10} entre $1/3$ et 3 est indicatif d'un niveau de preuve anecdotique.

¹⁰¹ Un test unilatéral a été réalisé du fait de l'hypothèse a priori d'une réduction du comportement de toilettage compulsif par la fluoxétine devant les données des études précédentes.

IV. Discussion

Cette étude a ainsi confirmé l'effet thérapeutique de la fluoxétine sur le comportement de toilettage compulsif des souris Sapap3 KO. Cependant, cet effet ne se manifestait que sur le nombre de séquences de toilettage initiées, et non sur le temps passé à se toiletter. Ceci pourrait s'expliquer par la dose de fluoxétine utilisée et la durée d'administration. En effet, une étude a montré sur un modèle murin de compulsion¹⁰² que l'effet "anti-compulsif" de la fluoxétine ne se manifestait pleinement qu'au bout de 28 jours (Shanahan *et al.*, 2011). Une étude toute récente non encore publiée (Manning *et al.*, 2019) confirme cette observation en montrant un effet se manifestant modestement dès 24h, mais s'accroissant progressivement avec le temps jusqu'à un effet maximal à 28 jours de traitement. Ceci concorde avec l'observation d'une réponse thérapeutique dans le TOC qu'après traitement prolongé (8 à 12 semaines). Cette étude a de plus utilisée une plus haute dose de fluoxétine que l'étude princeps de Welch *et al.* (2007) ; ce qui pourrait avoir contribué à cet effet sur le comportement de toilettage compulsif. Cependant cette plus haute dose était administrée oralement via l'eau de boisson et non en IP. Il serait donc inapproprié de comparer les doses utilisées dans ces deux études de par une absorption différente du produit. En effet, une administration IP entraîne une bien meilleure absorption qu'une administration orale et donc une absorption intestinale ; aboutissant à une activité accrue de la molécule pour des doses administrées équivalentes (Claassen, 1994). Ainsi il est probable que la dose de 5 mg/kg en IP soit similaire à la dose orale de 18 mg/kg en termes d'efficacité, et que l'effet rapporté par Manning *et al.* (2019) ne soit due qu'à la seule administration prolongée. Un autre facteur pourrait aussi expliquer cet effet partiel : l'hétérogénéité des groupes. En effet, l'analyse visuelle des données avant traitement relève une assez grande dispersion avec des souris plus atteintes que d'autres. Or Manning *et al.* (2019) ont montré que seules les souris Sapap3 KO avec des lésions cutanées, et donc un niveau plus élevé de comportements de toilettage compulsif, répondaient au traitement par fluoxétine.

Concernant les performances à ma tâche de *reversal learning*, il s'avère que la fluoxétine n'a pas démontré d'effet avec une absence de différence entre les deux groupes. Ceci serait en faveur d'une absence de lien entre flexibilité cognitive et compulsion ; les souris traitées par fluoxétine voyant leur fréquence de toilettage compulsif réduite. Cependant, l'absence de réduction du temps passés à se toiletter limite la portée de cette observation ; tout comme

¹⁰² Souris traitées par un agoniste du récepteur à la sérotonine 5-HT_{1B}.

l'hétérogénéité dans l'expression du comportement de toilettage compulsif. Cette hétérogénéité s'exprime aussi dans ma tâche comme nous avons pu le souligner précédemment ; et pourrait expliquer de même ces résultats en "noyant" l'effet de l'inhibition de la recapture de la sérotonine sur les performances comportementales. Il aurait ainsi fallu identifier le sous-groupe de Sapap3 KO déficitaire préalablement en faisant passer la tâche avant traitement pour spécifiquement mettre en évidence une amélioration des performances chez ces souris. Cependant, il est nécessaire de rappeler que l'effet d'un ISRS se manifeste aussi chez des souris saines en améliorant leurs performances dans cette tâche. Il est ainsi raisonnable de présumer que déficitaires ou pas, toutes les souris Sapap3 KO auraient dû montrer une modulation à la hausse de leurs performances par la fluoxétine, contrairement aux souris traitées par solution saline. Cette absence de différence après traitement pourrait ainsi être indicative d'une absence d'effet de la modulation de la sérotonine ; elle-même indicative d'un déficit dans notre tâche non lié à un déficit de flexibilité cognitive *per se*. La proportion de souris déficitaires dans chaque groupe reste toutefois inconnue, limitant la validité de cette explication. De fait, une plus grande proportion de ces dernières dans le groupe traité par fluoxétine expliquerait ce résultat ; la fluoxétine ramenant leurs performances au niveau du groupe placebo et effaçant donc une éventuelle différence préexistante. Enfin, un autre facteur pourrait avoir contribué à ce résultat : la durée de la phase initiale de traitement. En effet, il se pourrait que, comme pour le toilettage compulsif, il faille une durée d'exposition prolongée à cette molécule pour obtenir un effet dans cette tâche. L'étude de Brigman *et al.* (2010b) a en ce sens utilisé une phase de pré-traitement de 2 semaines pour montrer l'effet positif d'une augmentation du taux de sérotonine sur les performances dans leur tâche de *reversal learning*. Cependant, Bari *et al.* (2010) ont montré un tel effet dès une semaine de traitement.

Il est de fait nécessaire de poursuivre l'expérimentation afin de répondre à la question de savoir si ce déficit de flexibilité est un trait présent seulement chez certains sujets compulsifs ; ou au contraire est-il dépendant de leur état clinique. Ceci doit se faire en identifiant préalablement le sous-groupe déficitaire par la passation supplémentaire de la tâche de *reversal learning* avant traitement ; et en tenant compte de la sévérité du comportement de toilettage compulsif pour mettre en évidence l'effet de la sérotonine sur celui-ci¹⁰³. Cependant, cette nouvelle procédure serait très coûteuse en temps si l'on prend en compte la durée

¹⁰³ Essentiel d'analyser les comportements compulsifs parallèlement à la flexibilité cognitive pour répondre à la question posée de savoir si le déficit dans notre tâche est un trait ou un état.

nécessaire pour obtenir une réponse sur le toilettage compulsif et la durée de la tâche. Ainsi, un autre moyen plus efficient serait d'employer la neuromodulation du NST¹⁰⁴ pour étudier son influence sur la flexibilité cognitive parallèlement aux comportements compulsifs. En effet, la stimulation cérébrale profonde a montré sa capacité à induire des changements aigus tant chez le rongeur (Winter *et al.*, 2008 ; Pinhal *et al.*, 2018), que l'humain (Kohl *et al.*, 2015 ; de Koning *et al.*, 2016).

¹⁰⁴ Noyau impliqué dans la flexibilité cognitive comme vu dans la partie théorique (B.IV.1, page 89).

D. Influence de la modulation du NST sur la flexibilité cognitive chez des sujets compulsifs : une étude en cours

I. Introduction

Comme évoqué précédemment, ce noyau se situe au carrefour des ganglions de la base avec des connections directes aux structures corticales altérées dans le TOC, notamment le CCA et le COF, via la voie hyperdirecte. Sa stimulation à haute fréquence a démontré son effet thérapeutique chez les patients souffrant de TOC. Ainsi, la neuromodulation du NST est un outil adapté pour l'étude des bases neurocognitives de la compulsion en interrogeant des circuits d'intérêt dans le TOC et en testant leur lien avec les déficits cognitifs présentés par les sujets compulsifs, parallèlement à son action thérapeutique sur la compulsion. Dans le cadre plus spécifique de l'étude de la flexibilité cognitive, la modulation de ce noyau permet d'évaluer de manière rapide et efficiente le lien entre le comportement compulsif et cette dimension en agissant sur une structure impliquée dans celle-ci. En effet, il a été montré que la stimulation haute fréquence du NST chez des sujets parkinsoniens a un effet aigu sur différentes fonctions cognitives avec une latence d'action de l'ordre de 20 à 30 minutes ; ce tant chez les patients parkinsoniens (Witt *et al.*, 2004 ; Funkiewiez *et al.*, 2006), qu'un modèle rongeur de la maladie de Parkinson, des rats traités au 6-OHDA (Temel *et al.*, 2005b ; Li *et al.*, 2010). Cet effet cognitif aigu a aussi pu être montré chez des patients souffrant de TOC (Voon *et al.*, 2018 ; Polosan *et al.*, 2019) ; tout comme un effet thérapeutique aigu dès 30 min après réactivation du stimulateur arrêté une semaine auparavant (de Koning *et al.*, 2016). Il a de plus été montré que seule la stimulation du NST¹⁰⁵ corrige le déficit de flexibilité présenté par certains patients TOC dans un paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting* (Tyagi *et al.*, 2019).

Cependant, quel que soit l'effet de la stimulation haute fréquence du NST, son mécanisme d'action reste en partie non élucidé. Parmi les études récentes ayant étudié ses conséquences électrophysiologiques, trois mécanismes potentiels d'action sont évoqués avec consistance (Bourne *et al.*, 2012) : un phénomène d'inhibition locale de son activité ; une activation orthodromique modulant l'activité des structures d'aval ; une activation antidromique modulant l'activité des structures d'amont. Ainsi, considérant la potentielle importance dans la physiopathologie du TOC du NST et des régions corticales orbitofrontale et préfrontale

¹⁰⁵ Et non de la capsule interne ventrale.

dorsolatérale (Tyagi *et al.*, 2019) qui lui sont directement connectées via la voie hyperdirecte, la modulation de ces régions corticales de manière antidromique pourrait expliquer en partie l'effet thérapeutique de la stimulation haute fréquence de ce noyau.

Ainsi notre objectif premier est de tester l'hypothèse d'un effet de la stimulation haute fréquence du NST sur les performances dans ma tâche de *reversal learning*, concomitamment à son effet thérapeutique ; ce dans les deux espèces. Ceci permettra d'apporter des arguments en faveur/défaveur du déficit de flexibilité comme un trait indépendant de la clinique grâce à un paradigme *On/Off*. Le deuxième objectif consiste à déconstruire les mécanismes d'action de la stimulation haute fréquence du NST grâce à l'outil optogénétique chez la souris Sapap3 KO. Cette technique repose sur la stimulation lumineuse des neurones après insertion d'un gène codant pour un canal ionique membranaire photosensible appelé opsine (Deisseroth, 2014). L'insertion du gène est permise par le développement de stratégies virales permettant de cibler des voies neuronales spécifiques. Cette technique permet donc de s'affranchir des contraintes inhérentes aux stimulations électriques qui peuvent affecter indifféremment différents types cellulaires et les fibres de passage, rendant l'interprétation des effets comportementaux difficile (Gradinaru *et al.*, 2009).

II. Effet de la stimulation cérébrale profonde du NST sur la flexibilité cognitive chez des patients souffrant de TOC

1. Méthodes

Cette étude en cross-over et double aveugle¹⁰⁶ encore en cours vise à comparer des patients souffrant de TOC dans deux conditions randomisées : stimulation active (*On*) et inactive (*Off*). Ainsi les patients sont leur propre témoin. Ces derniers sont recrutés au sein de la base de données des patients ayant participé à un de nos protocoles de stimulation cérébrale profonde. Cette étude jouit d'une promotion INSERM (C16-84 – *InterrupTOC*) et a reçu l'approbation du comité éthique Ile de France III (2017-A00331-52).

A l'inclusion au sein du service de psychiatrie de l'hôpital Albert CHENEVIER (Créteil), un entretien psychiatrique structuré est réalisé par moi-même pour évaluer les

¹⁰⁶ Le patient et deux collègues (Pauline SMITH et Karim N'DIAYE) chargés de la passation de ma tâche sont aveugles de la condition de stimulation. En effet, étant en charge de la manipulation du stimulateur, je ne suis pas aveugle et donc ne peut faire passer la tâche moi-même.

comorbidités psychiatriques du patient via le *Mini-International Neuropsychiatric Interview v5* (Sheehan *et al.*, 1998), et comprend aussi la YBOCS (Goodman *et al.*, 1989) pour la sévérité du trouble et la version française du *National Adult Reading Test* (Mackinnon & Mulligan, 2005) pour l'évaluation du QI prémorbide.

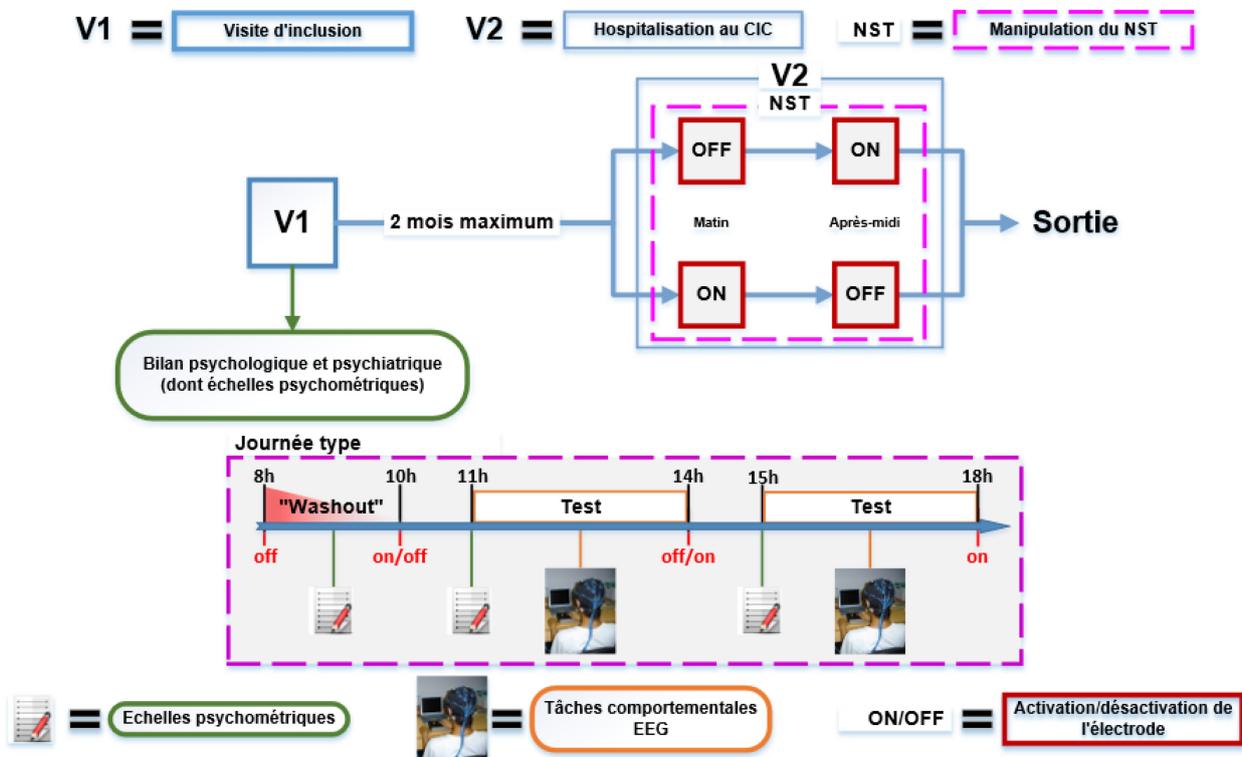


Figure 51 : Diagramme du protocole

La 2^e visite au sein du Centre d'Investigation Clinique de Neurosciences (CIC) basé à l'ICM (sur le site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière) a lieu par la suite dans un délai de 2 à 6 mois ; et consiste en une journée durant laquelle le patient passe sa tâche de *reversal learning*¹⁰⁷ en condition *On/Off*¹⁰⁸ selon la procédure suivante (Figure 51) :

- **8h :** désactivation des électrodes de stimulation subthalamique pour une durée de 2h (*Washout*) ; période montrée suffisante pour mettre en évidence l'effet aigu de la stimulation haute fréquence du NST (Mills *et al.*, 2015). Le patient se voit ensuite remettre plusieurs auto-questionnaires comprenant l'*Obsessive-Compulsive Inventory Revised* (OCI-R – Zermatten *et al.*, 2006), la *Beck Depression Inventory* (BDI – Beck & Beck, 1972), l'Inventaire d'Anxiété Trait (STAI B – Gauthier & Bouchard, 1993), le Test de latéralité

¹⁰⁷ Parallèlement à l'enregistrement de l'activité cérébrale par électroencéphalographie dans le but de rechercher un éventuel biomarqueur. Je ne suis pas en charge de cette partie.

¹⁰⁸ Les paramètres optimaux de stimulation pour chaque patient ne sont pas modifiés au cours du protocole.

d'Edinburgh (Oldfield, 1971), et l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-10 – (Patton *et al.*, 1995).

- 10h : mise en condition *On* ou *Off* selon l'ordre de randomisation.
- 11h : évaluation psychométrique (évaluation subjective de la condition de stimulation et Inventaire d'Anxiété Etat (STAI A – Gauthier & Bouchard, 1993) et passation de ma tâche comme décrit dans mon étude principale.
- 12h : pause de deux heures.
- 14h : inversion de la condition de stimulation (*On* vers *Off* et vice versa)
- 15h : évaluation psychométrique (évaluation subjective de la condition de stimulation et Inventaire d'Anxiété Etat (STAI A – Gauthier & Bouchard, 1993) et passation de ma tâche.
- 18h : réactivation des électrodes de stimulation subthalamique si désactivées.

Sur le plan statistique, toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel JASP v0.10. Un JZS t-test bayésien apparié bilatéral (ou unilatéral quand justifié, indiqué par $BF_{\pm 0}$) avec un a priori non informé de Cauchy ($\mu = 0, \sigma = 1/\sqrt{2}$) a été utilisé pour comparer les deux groupes de manière préliminaire ; chose permise avec les tests bayésiens.

2. Résultats préliminaires

A l'heure actuelle, quatre patients ont effectué la procédure. Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 6.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Sexe	M	F	M	F
Latéralité	D	D	D	D
Age	53	37	68	50
fNART IQ	111,22	109,99	101,35	108,4
BDI	11	4	10	19
BIS-10	53	58	66	98
STAI-A :				
Session 1	39	43	38	56
Session 2	38	44	53	65
STAI-B	60	51	59	44
OCI-R :				
Score total	18	26	34	1
"Ordre" subscore	6	7	7	0
"Lavage" subscore	2	8	4	1
"Vérification" subscore	4	3	4	0
"Accumulation" subscore	0	0	8	0
"Obsession" subscore	6	6	7	0
"Neutralisation" subscore	0	2	4	0
YBOCS à l'inclusion	11	7	10	17
Age de début du TOC	19	10	8	26
Traitement en cours	Escitalopram 40 mg/j Pramipexole 0,18 mg/j	Fluoxétine 40 mg/j Clomipramine 75 mg/j	Lamotrigine 200 mg/j Quetiapine 300 mg/j Diazepam 10 mg/j	Venlafaxine 300 mg/j Topiramate 400 mg/j Modafinil 400 mg/j
Equivalent fluoxétine en mg/j	88,89	65,84	0	80,32

Tableau 6 : Caractéristiques des 4 patients évalués à l'heure actuelle

Une analyse préliminaire a été réalisée sur les paramètres d'intérêt précédemment décrits, à savoir le nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère de renversement des contingences, la probabilité de réponse incorrecte suivant une réponse correcte (SSC pour *spontaneous strategy change*) et le nombre d'erreurs persévératives après renversement. Les données obtenues sont non conclusives avec un BF_{10} compris entre $1/3$ et 1, traduisant un niveau de preuve anecdotique en faveur d'une absence de différence (Figure 52) ; chose à laquelle on pouvait s'attendre avec cet effectif. Cependant, une tendance visuelle émerge dans le sens d'une réduction du nombre d'erreurs persévératives post-renversement sous stimulation du NST ; faisant écho à l'effet similaire retrouvé avec les ISRS dans la littérature (Robbins, 2017). De plus, la confirmation de ce résultat avec un effectif plus grand pourrait nous donner un indice sur le mécanisme d'action sous-tendant l'effet thérapeutique de cette technique de stimulation dans le TOC. En effet, il a été montré chez le rat qu'une inhibition de ce noyau mène à des réponses persévératives après renversement des contingences (Baker & Ragozzino, 2014). Ainsi, notre observation inverse, si elle se confirme, indiquerait que le mécanisme d'action de la stimulation du NST ne reposerait pas sur une inhibition locale de ce noyau. Concernant un possible biais de confusion, à savoir la connaissance de la condition de stimulation, seul un des quatre patients a deviné sous quelle condition il se trouvait lors des deux sessions de test ; avec toutefois un faible niveau de confiance en sa réponse.

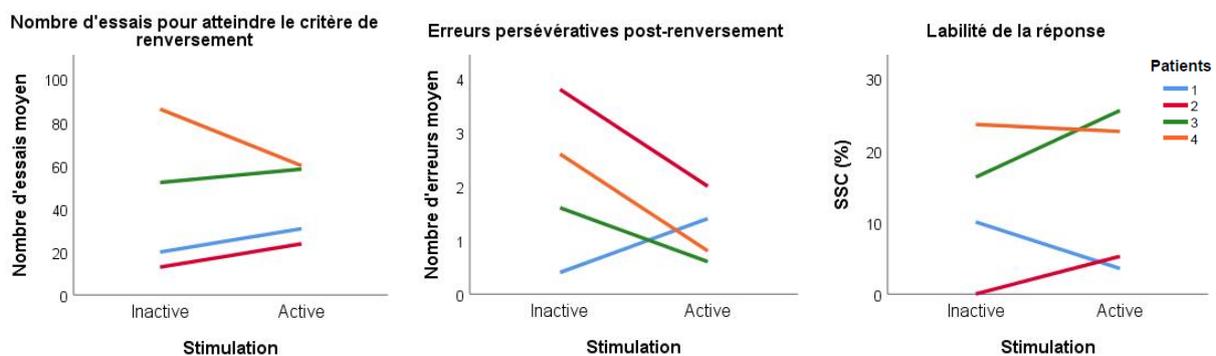


Figure 52 : Paramètres comportementaux *On vs Off*
SSC pour *spontaneous strategy change*

Ainsi, loin de pouvoir conclure à l'heure actuelle, le recrutement se poursuit et seule l'acquisition de nouvelles données sera donc à même de confirmer cette tendance.

III. Effet de la modulation optogénétique du NST sur la flexibilité cognitive et la compulsion chez des souris Sapap3 KO

1. Objectif initial

Le but était d'étudier l'effet de la modulation du NST sur le comportement de toilettage compulsif et les performances dans ma tâche ; tout en déconstruisant les voies d'action de cette modulation.

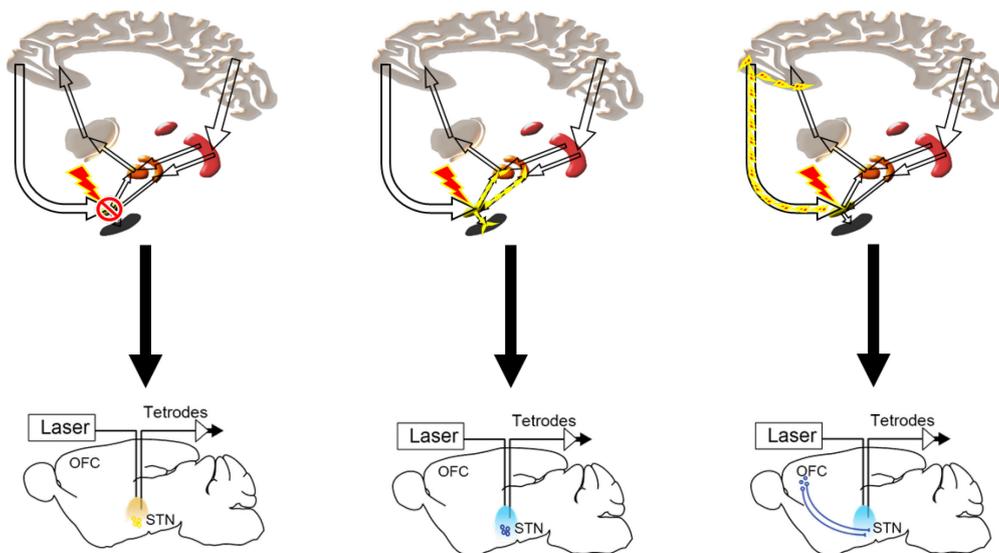


Figure 53 : Les 3 mécanismes d'action potentiels et leur corolaire en optogénétique
 Gauche : Inhibition locale par expression d'une opsine inhibitrice au niveau des neurones du NST (*STN*) et illumination de celui-ci.
 Milieu : Modulation orthodromique des structures d'aval par expression d'une opsine excitatrice au niveau des neurones du NST et illumination de celui-ci.
 Droite : Modulation antidromique des structures corticales par expression d'une opsine excitatrice au niveau des neurones de projection du cortex orbitofrontal (*OFC*) et illumination des terminaisons axonales au niveau du NST.

Nous avons ainsi prévu de mettre en place trois stratégies de stimulation optogénétique avec l'objectif de mimer la stimulation haute fréquence du NST réalisée chez les patients mais en distinguant les effets sur les différents éléments constituant le réseau (Figure 53) :

- La première vise à mimer l'effet antidromique en injectant au niveau du COF de la souris un vecteur viral véhiculant ChETA (une opsine excitatrice qui permet des stimulations haute fréquence jusqu'à 200 Hz) sous le promoteur CaMKII α spécifique des neurones glutamatergiques (Betley & Sternson, 2011). Ceci permettra donc l'expression de cette opsine au niveau des terminaisons synaptiques provenant de cette région corticale au niveau du NST ; permettant ainsi d'exciter ces dernières de manière spécifique lors de la stimulation optique de ce dernier et donc de moduler le cortex en amont ;

- La deuxième vise à mimer l'effet orthodromique en injectant au niveau du NST un vecteur viral véhiculant toujours ChETA sous le promoteur CamKII α . Ceci permettra l'expression de l'opsine au niveau des neurones de projection glutamatergiques du NST, permettant ainsi de les exciter lors de la stimulation optique du NST ;
- La troisième vise à mimer l'effet d'inhibition locale en injectant au niveau du NST un vecteur viral véhiculant eNpHR3.0 (une opsine inhibitrice) sous le promoteur CamKII α . Ceci permettra comme précédemment l'expression de l'opsine au niveau des neurones de projection glutamatergiques du NST, permettant ainsi de les inhiber lors de la stimulation optique du NST.

2. Obstacles méthodologiques

Le NST de la souris ne mesure que quelques centaines de microns de longueur/largeur/hauteur. Son faible volume rend ainsi difficile son ciblage précis. Cette difficulté est accrue lorsque l'on souhaite le transfecter avec un vecteur viral. En effet, un préalable à l'utilisation de l'optogénétique est l'injection d'un vecteur viral dans la structure d'intérêt pour exprimer l'opsine dans les neurones de celui-ci. Or, dépendant du volume injecté, la transfection se fait sur une zone plus ou moins large pouvant déborder de la structure cible et donc causer une stimulation de zones adjacentes. Lors de l'injection en région corticale, ce n'est pas un problème majeur car la zone à stimuler est généralement large. Par contre, quand il s'agit de structures de faible volume tel le NST, cela devient un problème majeur. En effet, il est difficile d'assurer une transfection de cette seule structure sans déborder sur les régions adjacentes comme la *zona incerta* au-dessus. Or la stimulation non désirée de cette structure biaiserait les résultats obtenus dans le sens où l'on ne pourrait pas attribuer avec certitudes les effets obtenus à la seule modulation du NST. Pour illustrer mon propos, la Figure 54 montre la zone de transfection suivant l'injection dans le NST d'une souris de 0,2 μ L d'un AAV (*adeno-associated virus*) assurant l'expression de la GFP (*green fluorescent protein*) sous la dépendance du promoteur CamKII α (un promoteur spécifique des neurones excitateurs)¹⁰⁹. On observe une expression de la GFP débordant largement du NST vers la *zona incerta*.

Un moyen d'améliorer la spécificité de la stimulation optogénétique serait de jouer sur la puissance d'illumination et sur l'injection précise d'un volume réduit de la solution virale, tout

¹⁰⁹ Chirurgie, injection et immunohistochimie réalisées par moi-même.

comme le placement précis de la fibre optique. En effet, une faible puissance (comme 1 mW) permet la stimulation d'un volume tissulaire réduit. De plus, l'existence d'un schéma de décharge caractéristique du NST permet de différencier cette structure des régions voisines par enregistrement électrophysiologique per opératoire (Gradinaru *et al.*, 2009). Il est ainsi possible de cibler avec précision ce noyau et de placer la fibre juste à son niveau. Cependant, un phénomène physique propre à la stimulation lumineuse vient tempérer cette affirmation : la dispersion du faisceau lumineux¹¹⁰. En effet, il a été montré que la dispersion du faisceau par le tissu cérébral pouvait stimuler des zones jusqu'à 1 mm de distance du point d'illumination (Packer *et al.*, 2013). De plus, cette dispersion affecte le faisceau au point d'en projeter une partie dans la direction opposée du faisceau originel, c'est-à-dire en amont de la fibre (Stujenske *et al.*, 2015). Dans notre cas précis, cela voudrait dire qu'avec toutes les mesures décrites plus haut, on aurait tout de même un effet sur les structures voisines, *zona incerta* en premier.

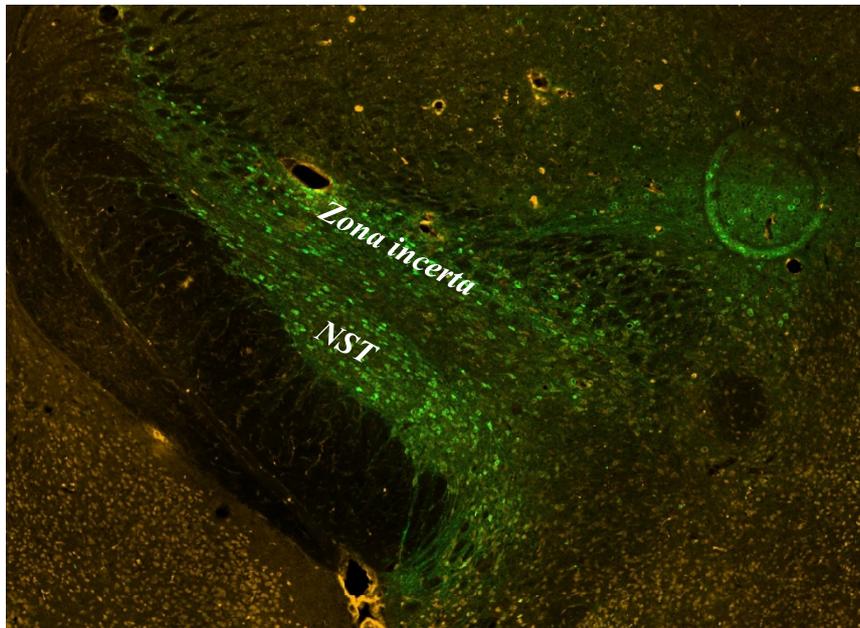


Figure 54 : Transfection d'une zone plus large que le NST par un AAV-CaMKII α -GFP

Ainsi, le meilleur moyen de s'assurer d'une stimulation spécifique du NST serait d'utiliser un vecteur viral exprimant l'opsine sous la dépendance d'un promoteur spécifique des neurones du NST. Ceci permettrait de ne plus se soucier du volume de solution virale injecté, car l'expression de l'opsine ne se ferait que dans notre structure d'intérêt ; et de s'affranchir du problème de dispersion du faisceau pour la même raison.

¹¹⁰ *Light scattering* en anglais.

3. Tentative de développement d'une stratégie virale innovante

a. Méthodologie

Nous avons pu identifier un promoteur spécifique du NST au niveau de sa région anatomique : Pitx2 pour *paired-like homeodomain transcription factor 2* (Smidt *et al.*, 2000). L'analyse des niveaux d'ARNm de Pitx2 à partir des données d'hybridation *in situ* mise à disposition par l'Allen Institute confirme cette expression spécifique (Figure 55).

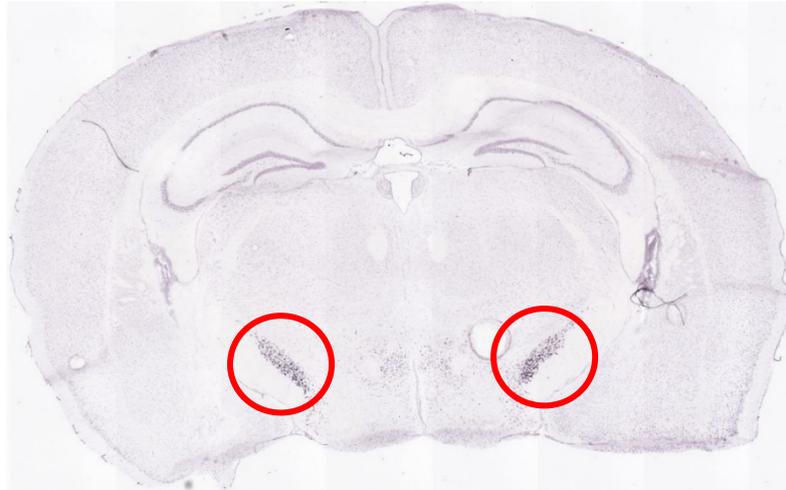


Figure 55 : Expression spécifique de Pitx2 au niveau du NST (Allen Institute)
Hybridation *in situ* des ARNm de Pitx2. NST cerclé en rouge.

A partir de cette identification, nous avons demandé à la plateforme de vectorologie de l'ICM de concevoir un lentivirus exprimant l'opsine ChETA sous la dépendance de Pitx2 (Figure 56). Nous leur avons plus précisément demandé de remplacer le promoteur CaMKII d'un plasmide lentiviral existant (pLenti-CamkII-ChETA-eYFP – Addgene #26967 – Figure 56). Un lentivirus a été choisi comme vecteur du fait de sa capacité à recevoir une quantité d'ADN plus importante (plus de 15 kb¹¹¹ – Counsell *et al.*, 2017) que des AAV (jusqu'à 5 kb maximum – Aschauer *et al.*, 2013) ; notre construction faisant plus de 10 kb.

J'ai par la suite procédé à l'injection du vecteur expérimental (titré à $1,17 \cdot 10^8$ TU/ml)¹¹² à une série de 8 souris selon un protocole standardisé. Chaque souris a ainsi été profondément anesthésiée par voie respiratoire (induction à l'isoflurane 2,5 % ; maintien pendant la chirurgie à 0,9 % d'isoflurane) et fixée dans un cadre stéréotaxique numérique via des barres d'oreille

¹¹¹ 1 kb représente 10000 paires de base.

¹¹² TU pour *Transducing Units*.

adaptées. Le scalp a été épilé à l'aide d'une crème dépilatoire générique et la peau a été désinfectée trois fois avec une solution de bétadine avant l'incision cutanée. Une trépanation de 0,8 mm de diamètre avec incision de la dure-mère a été réalisée bilatéralement au-dessus du NST (AP = -2,06 mm, ML = ±1,53 mm). La surface du cerveau a été maintenue humide avec du sérum physiologique stérile à 0,9 % pendant toute la durée des injections virales. Le lentivirus expérimental pLenti-Pitx2-ChETA-eYFP a été injecté bilatéralement à un débit constant de 50 nL/min (0,3 µL jusqu'à 1 µL par injection selon la souris) dans le NST (DV = -4,37 à partir de la surface du cerveau) via une micropompe numérique contrôlant une seringue de précision (Hamilton Gastight Series #1701, 10 µL) équipée d'une microaiguille en silice (Modification d'une aiguille Hamilton métallique protégeant une aiguille en fibre de silice ultrafine fabriquée par la société Phymep à Paris). Plus précisément, avant l'injection du virus, l'aiguille a été abaissée à la vitesse de 700 µ/30 secondes jusqu'à 100 µ en-dessous de la cible pour être ensuite immédiatement rétractée au niveau de la profondeur cible. Une période de 10 minutes était respectée pour laisser le temps au tissu de récupérer avant l'injection. Après celle-ci, l'aiguille était laissée en place 10 minutes avant d'être totalement rétractée à la vitesse de 700 µ/30 secondes.

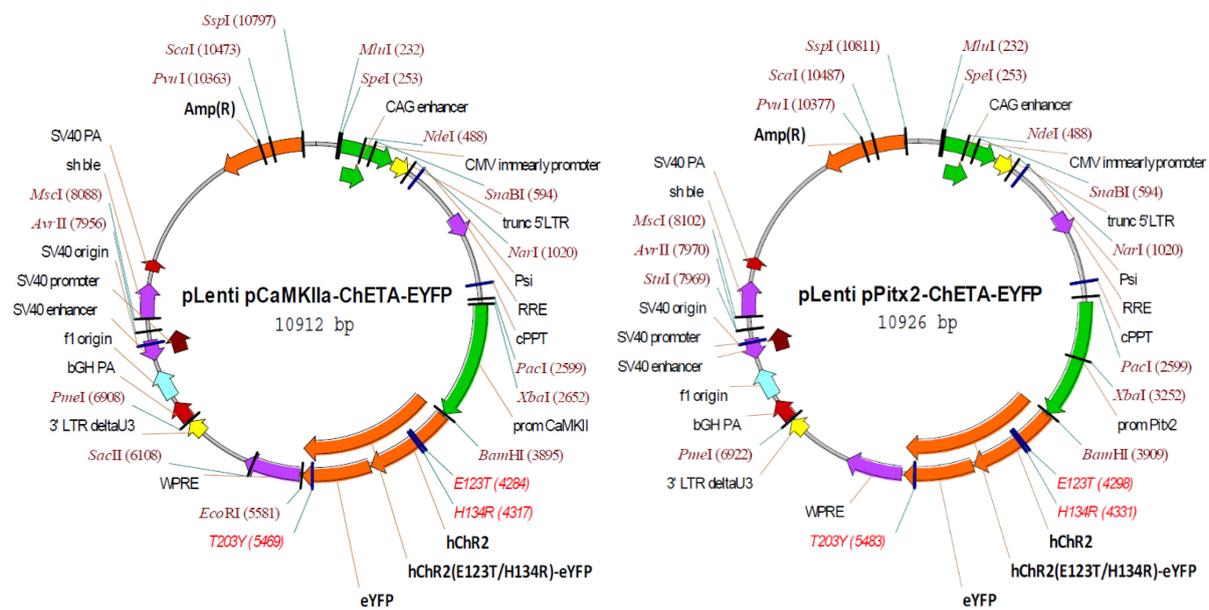


Figure 56 : Cartes des deux plasmides

Gauche : Le plasmide originel avec CaMKII (flèche verte pointant vers le bas).

Droite : Le plasmide créé avec Pitx2 (flèche verte pointant vers le bas).

A l'issue de la chirurgie et avant que je n'entame le procédé d'immunohistologie, une période d'incubation de 3 semaines a été respectée afin de s'assurer de la bonne expression virale. Les souris étaient par la suite euthanasiées par injection intrapéritonéale de pentobarbital

(200 mg/kg) et perfusées par voie transcardiaque avec 60 cc de solution saline à 4 °C, puis 60 cc de paraformaldéhyde (PFA) dilué à 4 % dans du PBS 1x à 4 °C. Les cerveaux ont été post-fixés dans la même solution de PFA pendant la nuit à 4 °C ; puis rincés brièvement trois fois dans du PBS 1x et progressivement déshydratés pour la cryosection par un bain de 24 heures dans une solution de sucrose à 30 %. Les cerveaux ont ensuite été incorporés dans de l'OCT et plongés une minute dans de l'isopentane refroidi à -50°C par de la carboglace pour congélation. Ils ont par la suite été sectionnés en séries de coupes de 20 µ par un cryostat (CM3050 S, Leica) ; les coupes correspondant au NST étant directement disposées sur lames (Superfrost Plus) pour la procédure d'immunohistologie. Celle-ci débutait par 3 lavages de 5 minutes chacun dans une solution de PBSt (Triton X-100 dilué à 0.2 % dans du PBS 1x). Les coupes ont ensuite été plongées dans une solution de blocage (NDS¹¹³ 5 % + Triton X-100 0.2 %) pendant 30 minutes. Par la suite, les coupes ont été incubées à 4°C pendant une nuit dans le même tampon bloquant contenant un anticorps polyclonal de lapin anti-GFP (A-6455, Invitrogen) dilué à 1:500 et un anticorps monoclonal de souris anti-NeuN (MAB377, Merck) dilué à 1:250 pour le marquage des neurones. Les coupes ont ensuite été lavées trois fois pendant 5 minutes dans du PBSt et incubées pendant deux heures à température ambiante dans le même tampon bloquant que précédemment, contenant deux anticorps secondaires d'âne anti-lapin (Alexa488 dilué à 1:1000) et anti-souris (Alexa555 dilué à 1:1000). Par la suite, les coupes ont été lavées trois fois 5 minutes avec du PBS, avant d'être plongée 1 minute dans une solution de DAPI à 10µg/ml, et rincées 3 fois avec du PBS. Une goutte de Mowiol était finalement disposée sur chaque lame avant mise en place de la protection. Toutes les lames ont été numérisées à l'aide d'un scanner de lames (Axio Scan.Z1, ZEISS) et l'expression virale a été analysée à l'aide du logiciel ZEN (ZEISS).

b. Résultats

L'observation des marquages chez des souris injectées avec 0,3 µL et 1 µL ont mis en doute la fiabilité de ce virus expérimental. En effet, l'observation des lames correspondant à un volume d'injection de 0,3 µL semblait montrer un marquage de faible intensité mais non spécifique au NST en touchant une zone bien plus large. Une inspection plus minutieuse des neurones a toutefois montré un marquage cytoplasmique granulaire ubiquitaire (Figure 57). Ce marquage se retrouvait sur tous les filtres de visualisation. Ces observations sont donc fortement

¹¹³ *Normal donkey serum.*

en faveur d'une autofluorescence sous-tendue par des granules de lipofuscines (Schnell *et al.*, 1999) et indicative d'une absence d'expression virale. L'autofluorescence est la principale problématique de l'immunohistochimie et mène souvent à des interprétations erronées avec confusion de celle-ci avec l'immunofluorescence GFP induite ; surtout lorsque cette dernière est faible ou inexistante (Spitzer *et al.*, 2011).

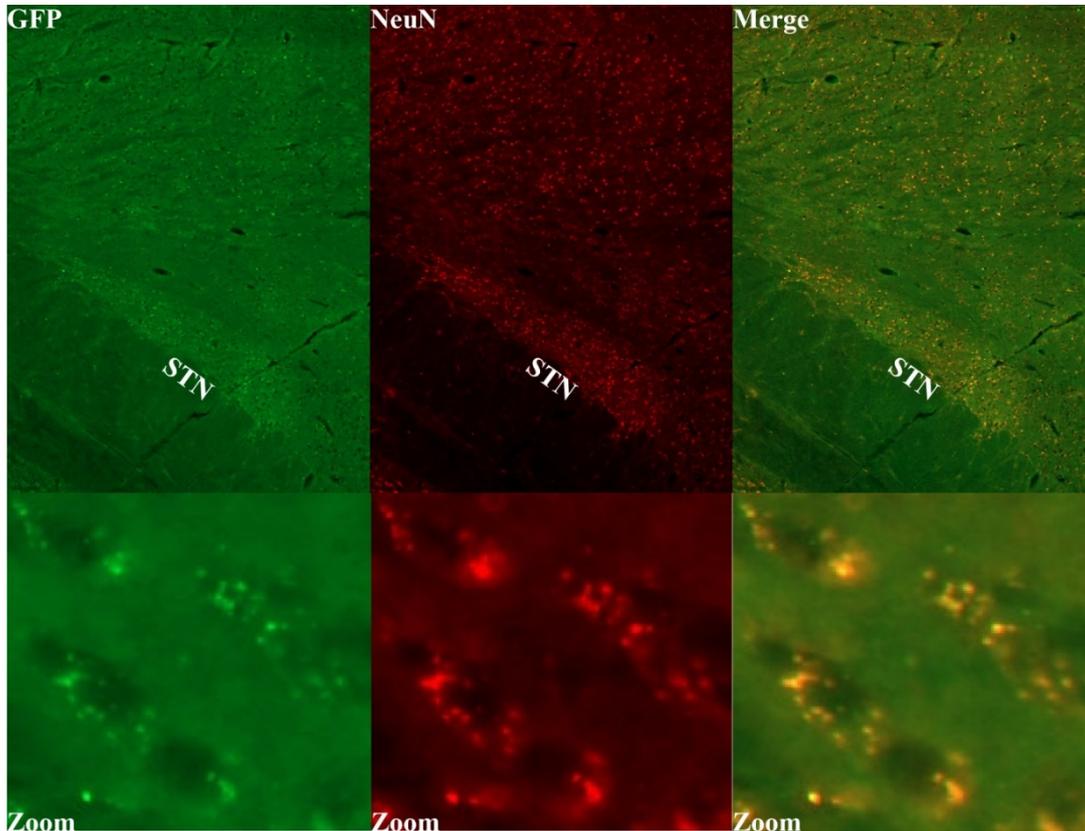


Figure 57 : Absence de marquage spécifique après injection du pLenti-Pitx2 à 0,3 μ L

Haut : Faible fluorescence visible bien au-delà du NST.

Bas : Le marquage granulaire neuronal visible sur tous les filtres correspond à une autofluorescence sous-tendue par des granules de lipofuscines.

Cependant, une autre observation avec des injections à 1 μ L a tempéré ce premier résultat quant à l'expression virale mais a confirmé l'échec de notre virus à s'exprimer spécifiquement dans les neurones du NST. En effet, il a été retrouvé une expression mais essentiellement au niveau des fibres de passage¹¹⁴ (Figure 58). Cette observation, bien qu'intrigante¹¹⁵, ne permet pas de valider notre virus pour l'utilisation que l'on souhaite en faire.

¹¹⁴ Qui correspondraient aux efférences thalamiques et nigrales après vérification sur l'atlas de l'Allen Institute.

¹¹⁵ Transport rétrograde malgré le pseudotypage VSV-G ?

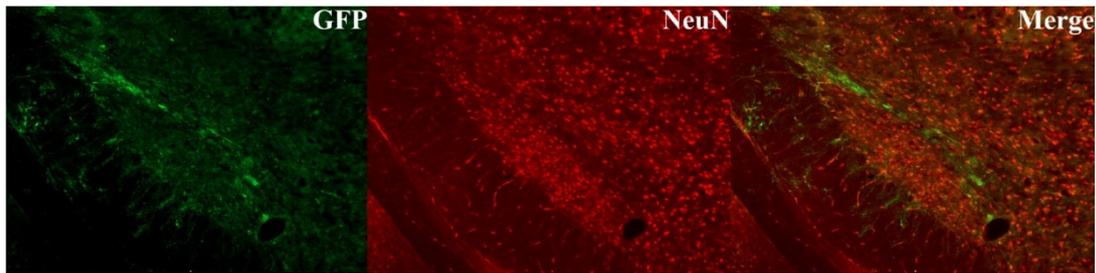


Figure 58 : Marquage spécifiquement axonal après injection du pLenti-Pitx2 à 1 μ L

4. Perspectives

Ainsi, cette partie du projet est encore en cours avec notamment la recherche d'une stratégie alternative pour cibler le NST. L'une de ces stratégies consisterait à croiser nos souris Sapap3 KO avec une lignée exprimant une recombinaise spécifiquement dans le NST. Une telle lignée a été identifiée et exprime la recombinaise Cre sous la dépendance du promoteur Pitx2 (Martin *et al.*, 2004). Ainsi, l'utilisation d'un vecteur viral DIO (pour *double floxed inverse open reading frame*) possédant le gène codant pour l'opsine flanqué de sites Lox, permettrait l'expression de celle-ci dans les seuls neurones exprimant la Cre. Cependant, l'obtention d'une lignée hybride prendra du temps avant d'être effective pour l'expérimentation.

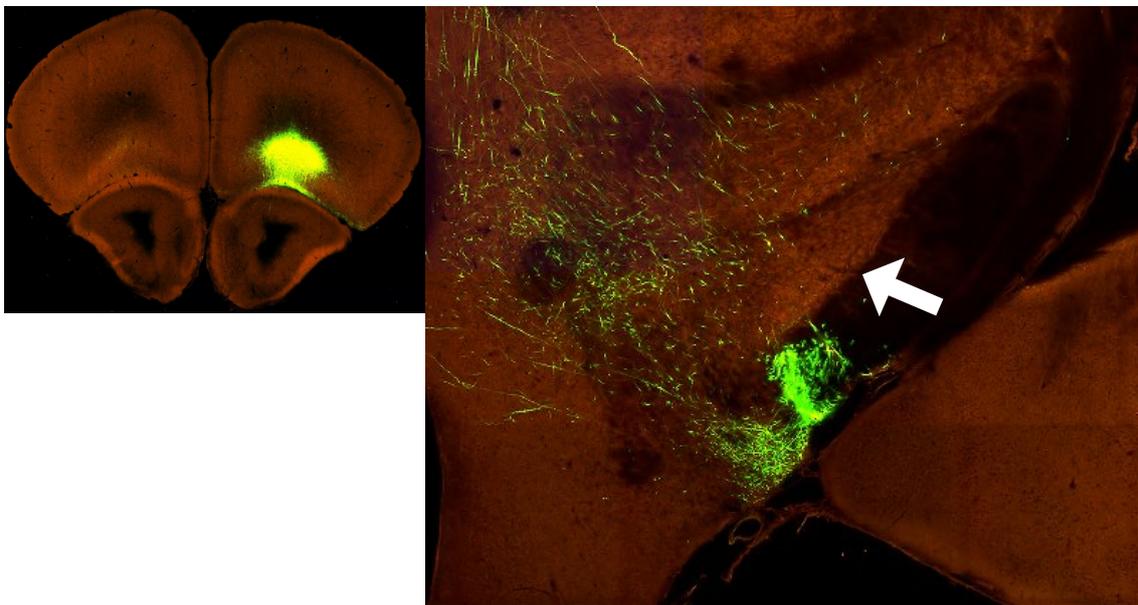


Figure 59 : Absence de voie hyperdirecte orbitofronto-subthalamique (Allen Institute)
 Gauche : Site d'injection du traceur au niveau orbitofrontal.
 Droite : Coupe au niveau du NST (flèche blanche) avec absence d'afférences orbitofrontales.

Enfin, il est important de noter une limitation majeure dans la poursuite de cette étude : l'analyse des afférences du NST via l'atlas de l'Allen Institute a révélé l'absence de voie hyperdirecte entre les régions orbitofrontale/cingulaire et ce dernier (Figure 59). Ainsi, nous ne

serons pas en mesure de tester l'hypothèse d'une modulation antidromique via cette voie des structures corticales impliquées dans le TOC chez la souris. L'étude des hypothèses d'inhibition locale et de modulation orthodromique reste quant à elle permise mais subordonnée à la création d'une lignée de souris Pitx2-Cre^{Sapap3-/-}.

Discussion générale

A. Synthèse des résultats expérimentaux

Le but de ce travail de thèse était de tester l'hypothèse d'un déficit de flexibilité cognitive chez les sujets compulsifs et d'interroger son éventuelle implication dans la genèse des compulsions. Pour atteindre ce but, je me suis reposé sur une étude comportementale complétée par l'usage de techniques de neuromodulation tant pharmacologique qu'électrique et optogénétique. Cette étude a bénéficié d'une approche translationnelle réunissant à la fois des patients souffrant de TOC et un modèle murin de compulsion, les souris Sapap3 KO.

Le premier volet de mon travail a consisté en la mise au point d'un dispositif d'évaluation écologique du comportement murin permettant de s'affranchir des biais des procédures classiquement utilisées. Ce travail d'ingénierie était un préalable à l'étude comportementale animale pour permettre l'obtention de données fiables. Ce dispositif a démontré sa capacité à obtenir un nombre important de données en un temps réduit, chez des souris moins soumises au stress de l'expérimentation et travaillant à leur rythme.

Le deuxième volet consistait à évaluer la flexibilité cognitive chez des sujets compulsifs au travers d'une tâche de *reversal learning* similaire dans sa conception pour les sujets humains et murins. Ce travail a démontré que les sujets compulsifs ne forment pas un groupe homogène, ce dans les deux espèces. En effet, lorsqu'ils ont été analysés dans leur ensemble, il n'y avait pas de différence significative entre sujets sains et compulsifs en termes de performance dans l'exécution de la tâche. De plus, la sévérité du comportement compulsif n'était pas un élément prédicteur des performances. Lorsque l'hétérogénéité a été prise en compte, seul un sous-groupe de chaque espèce s'est montré déficitaire : les patients vérificateurs et un sous-groupe de souris Sapap3 KO. Dans chacune des deux espèces, le sous-groupe identifié ne différait pas, en termes de sévérité du comportement compulsif, de leurs congénères non déficients et des sujets sains. De plus, le déficit observé chez ces sujets humains et murins n'était pas sous-tendu par une plus grande tendance à la persévération après renversement des contingences mais par une plus grande labilité dans leurs réponses se traduisant par une plus grande difficulté à se fixer sur le stimulus nouvellement récompensant après renversement des contingences. Ces observations questionnent le lien entre flexibilité cognitive et compulsion et la nature même de ce déficit.

Des éléments de réponses peuvent être trouvés dans l'observation de la dynamique d'évolution des performances dans la tâche lors de la modulation des comportements compulsifs. Le troisième volet consistait ainsi à savoir si le déficit retrouvé est un trait

dépendant ou indépendant de l'état compulsif, en modulant les comportements compulsifs par voie pharmacologique ou physique. L'administration chronique d'un ISRS à des souris Sapap3 KO a montré un effet de réduction du comportement de toilettage compulsif. Cependant, le groupe traité par ISRS a démontré un niveau de performance dans la tâche similaire au groupe non traité. Ceci est en faveur d'un déficit dans cette tâche comme trait indépendant de la compulsion. Cependant, la réduction du toilettage compulsif limitée à la seule fréquence d'initiation, sans réduction du temps total passé à se toiletter limite l'interprétation de ces résultats. En effet, ceci pourrait être en faveur d'une dose ou d'un temps d'administration insuffisant pour entraîner une réponse complète. Ainsi, en l'absence de réduction claire du comportement de toilettage compulsif, nous ne pouvons conclure avec certitude sur l'aspect trait ou état du déficit dans notre tâche. Il en est de même pour la non connaissance préalable de la proportion de souris initialement déficitaire dans chaque groupe. En effet, une plus grande proportion de ces dernières dans le groupe traité par fluoxétine expliquerait ce résultat ; la fluoxétine ramenant leurs performances au niveau du groupe placebo et effaçant donc une éventuelle différence préexistante.

Une autre manière de répondre à la question "trait ou état" consistait à observer les conséquences de la modulation du NST sur les performances à la tâche de *reversal learning*. En effet, cette technique a démontré son efficacité dans la réduction des comportements compulsifs à la fois chez les patients souffrant de TOC et des modèles murins de compulsion. De plus, l'existence d'un effet aigu de cette modulation permet une mise en œuvre plus efficace et rapide que la modulation pharmacologique nécessitant plusieurs semaines de traitement. Nous avons ainsi mis en place un protocole consistant à évaluer l'effet de la modulation du NST sur les performances à la tâche de *reversal learning* via un paradigme *On/Off* chez des patients traités par stimulation cérébrale profonde de celui-ci. Le recrutement des patients est encore en cours, mais l'analyse préliminaire de quatre patients semble montrer une tendance en faveur de la réduction du nombre d'erreurs persévératives après renversement des contingences, qui reste à confirmer ; sans qu'il n'y ait de tendance décelable à ce stade sur la labilité de la réponse. Ceci serait indicatif d'un possible effet de la modulation du NST similaire à l'effet d'un ISRS sur la flexibilité cognitive se traduisant par une baisse de la persévération chez des sujets tant pathologiques que sains. Du côté murin, l'utilisation de l'outil optogénétique devait nous permettre de mieux comprendre les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde du NST en les testant indépendamment. Cependant, des obstacles méthodologiques nous ont contraints à revoir notre stratégie initiale de modulation optogénétique via l'expression de

l'opsine par un vecteur viral. En effet, afin de cibler avec précision le NST sans atteinte des structures avoisinantes, nous avons tenté de mettre au point un lentivirus permettant l'expression de l'opsine sous la dépendance d'un promoteur spécifique de ce noyau : le promoteur Pitx2. Ce virus n'a pas démontré sa capacité à infecter spécifiquement les neurones subthalamiques. De plus, l'analyse de la connectivité entre les régions corticales d'intérêt dans le TOC (COF et CCA notamment) et le NST chez la souris a révélé une absence de voie hyperdirecte orbitofronto/cingulo-subthalamique. Ces observations ont ainsi mené à repenser notre approche tant au niveau de la stratégie de ciblage du NST (création d'une nouvelle lignée murine Sapap3 KO exprimant une recombinaison au niveau de ce noyau), que dans l'interprétation des données murines de par des divergences anatomiques par rapport à l'humain. Ce 3^e volet est ainsi encore en cours et nécessitera a minima plusieurs mois de travail supplémentaire avant d'éventuellement aboutir.

B. Remise en cause du lien entre compulsion et flexibilité cognitive

I. Un déficit de flexibilité cognitive indépendant de la clinique

1. Hétérogénéité dans l'expression du déficit

L'idée d'un déficit de flexibilité cognitive dans le TOC a émergé initialement devant l'observation de la compulsion, un comportement réalisé de manière répétée malgré les conséquences délétères de cette répétition. Cette observation était ainsi conceptualisée comme un défaut d'adaptation du comportement aux changements environnementaux qu'entraînait l'action initiale (porte fermée ou bien mains propres par exemple). Or une compulsion de vérification ou une compulsion de lavage sont toutes deux des actions répétées aux conséquences délétères. Ainsi si seul un type particulier de compulsion s'accompagne d'un déficit dans une tâche évaluant la flexibilité cognitive, c'est que cette dernière dimension ne peut expliquer, ou tout du moins pas à elle seule, la genèse des comportements compulsifs ; sauf à considérer que les différents types de comportements compulsifs sont sous-tendus par des processus cognitifs/neurobiologiques différents, ce qui est plausible¹¹⁶. Or nos résultats démontrent que les sujets compulsifs, tant humains que murins, ne sont pas affectés de manière homogène dans une tâche évaluant la flexibilité cognitive. Chez les patients souffrant de TOC, seuls des sujets présentant un TOC de vérification démontrent une altération de leur performance. Chez les souris Sapap3 KO, seul un sous-groupe se révèle altéré dans ce type de tâche, sans pour autant se différencier de leurs congénères en termes de sévérité du toilettage compulsif. Cette observation chez la souris Sapap3 KO ne présentant qu'un seul type de compulsions, à savoir le toilettage compulsif, invalide l'hypothèse de l'implication du déficit de flexibilité cognitive dans un seul type de compulsion chez l'humain. Cette seule observation trans-espèces est donc un argument fort en faveur d'une absence de lien causal entre flexibilité cognitive et compulsion. En effet, si un tel lien existait entre flexibilité cognitive et comportements compulsifs, l'ensemble des sujets devraient présenter un déficit dans notre tâche. Nos résultats chez les patients sont en accord avec quelques rares études ayant pris en considération les sous-types cliniques et retrouvant un déficit dans une tâche évaluant la flexibilité cognitive chez les seuls patients vérificateurs (Omori *et al.*, 2007 ; Hashimoto *et al.*, 2011). Quant aux résultats chez la souris Sapap3 KO, ils concordent avec deux récentes études

¹¹⁶ Cf. partie théorique, B.III.2., page 80.

menées chez ce modèle murin confirmant l'hétérogénéité de celui-ci en termes de performance à une tâche de *reversal learning* (Boom *et al.*, 2018 ; Manning *et al.*, 2018). Ainsi un premier argument en défaveur d'un lien causal entre flexibilité cognitive et compulsion émerge de cette hétérogénéité dans l'expression de ce déficit.

2. Un déficit de flexibilité cognitif comme trait

Une autre observation issue de mes travaux repose sur la non corrélation entre la sévérité du comportement compulsif et les performances dans la tâche de *reversal learning* ; ce pour les deux espèces et au sein même des sous-groupes identifiés comme déficitaires. Ceci est indicatif d'un déficit ne dépendant pas de l'état compulsif du sujet. Cette observation a été reproduite récemment par deux études chez la souris Sapap3 KO (Boom *et al.*, 2018 ; Manning *et al.*, 2018). Les résultats obtenus dans le volet modulation pharmacologique de mon travail, bien qu'à l'interprétation limitée par l'ignorance du niveau basal des performances, vont dans ce sens de par une absence de différence entre souris Sapap3 KO traitées et non traitées ; ce malgré la modulation à la baisse du comportement de toilettage compulsif par l'ISRS¹¹⁷. Ce tableau est corroboré par des études chez les patients souffrant de TOC montrant l'absence d'évolution de la flexibilité cognitive après amendement de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive sous traitement pharmacologique (Vriend *et al.*, 2013 ; Verfaillie *et al.*, 2016). Une autre étude toute récente a montré que la stimulation cérébrale profonde pouvait amender les symptômes compulsifs sans corriger un déficit de flexibilité cognitive préexistant¹¹⁸ (Tyagi *et al.*, 2019). D'autres études s'intéressant aux apparentés au 1^e degré ont révélé un déficit chez ces derniers sans expression clinique du trouble (Chamberlain *et al.*, 2007a ; Tezcan *et al.*, 2017). Ainsi, le fait que le déficit de flexibilité cognitive soit un trait indépendant de l'état compulsif est un deuxième argument en défaveur d'un lien causal entre flexibilité cognitive et compulsion. Certains pourraient toutefois arguer que la présence d'un déficit de flexibilité cognitive est un facteur de vulnérabilité qui entraîne l'émergence de comportements compulsifs qu'en interaction avec d'autres facteurs. Cependant l'absence d'un tel déficit chez certains sujets compulsifs affaiblie cette hypothèse en montrant que la genèse de tels comportements ne nécessite pas la présence d'un déficit de flexibilité. De plus, comme nous allons le voir au

¹¹⁷ Se rappeler toutefois que cette modulation ne représente qu'une réponse partielle sur la seule fréquence du toilettage compulsifs.

¹¹⁸ La stimulation de la cible VC/VS a un effet thérapeutique sans impact sur la flexibilité cognitive.

chapitre suivant, il est probable que nous n'ayons pas affaire à un déficit relatif à la flexibilité cognitive à proprement parler.

II. Peut-on vraiment parler de déficit de flexibilité cognitive ?

La nature même du déficit retrouvé interroge sur son lien avec la flexibilité cognitive. En effet, un déficit dans une tâche de *reversal learning* évaluant cette dimension s'exprime classiquement par une plus grande tendance à la persévération après renversement des contingences. Ceci répond à la définition même de ce qu'est la flexibilité cognitive : la capacité à s'adapter aux changements environnementaux. Or, nous avons mis en évidence un déficit dans notre tâche s'exprimant par une plus grande labilité dans la réponse donnée et non par une persévération accrue. Cette labilité se traduisait par une plus forte tendance à choisir le stimulus incorrect quand bien même le choix précédent était correct ; ce après renversement des contingences. Cette observation se retrouve pour les deux espèces et rejoint les résultats similaires retrouvés par certaines études chez les patients (Remijnse *et al.*, 2006) et les modèles animaux de compulsion (Amodeo *et al.*, 2012 ; Boom *et al.*, 2019).

1. Prise de décision et incertitude

Ainsi, il est probable que nous ayons affaire à un déficit relatif à une tout autre dimension. Le fait que ce soit les seuls patients vérificateurs qui expriment un déficit dans notre tâche peut être indicatif d'un déficit en rapport avec notamment l'intolérance à l'incertitude. En effet, ces patients présentent un niveau de doute pathologique qui pourrait s'exprimer dans notre tâche par la persistance du choix du stimulus devenu incorrect pour s'assurer que c'est bien l'autre qui est devenu récompensant. Cette hypothèse se voit confirmer par des études s'étant intéressées à la prise de décision dans le TOC et ayant montré que les patients sont déficitaires dans leurs choix seulement en contexte d'incertitude (Kim *et al.*, 2015a) ; une étude ayant montré une corrélation avec la seule dimension clinique de vérification (Pushkarskaya *et al.*, 2015). De plus, il a été montré que les patients souffrant de TOC présentent un échantillonnage de l'information déficitaire (Bersani *et al.*, 2013) ; c'est-à-dire qu'il leur faut accumuler plus d'information par rapport aux sujets sains (dans notre cas, d'essais) avant de prendre une décision. Chose intéressante, ce déficit ne s'exprime de même qu'en condition d'incertitude (Banca *et al.*, 2014). Bien que ces études ne fassent pas état de la proportion des différentes dimensions cliniques dans leur cohorte analysée, elle concorde avec nos observations. En effet, le renversement des contingences étant un évènement majorant l'incertitude de

"l'environnement" ; les patients vérificateurs nécessitent plus d'essais (et donc de vérifications) pour former une nouvelle association. Cependant, on pourrait s'attendre à ce que ce doute dans la bonne réponse à donner se reflète au niveau des temps de réponses par un accroissement de ceux-ci au moment de la décision d'aller vérifier que le stimulus précédemment récompensant ne l'est plus. Or nous n'avons pas retrouvé un tel accroissement ; ni d'ailleurs de réduction du temps de réponse, éliminant par la même occasion l'hypothèse d'une impulsivité accrue.

2. Implication du traitement de l'information visuelle

Il pourrait être opposé à l'argumentaire précédent que des études utilisant un paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting* pour évaluer la flexibilité cognitive ont retrouvé des déficits en lien avec une persévération accrue (Gruner & Pittenger, 2017). Cependant ces études n'ont pas pris en compte les différentes dimensions cliniques dans leurs analyses. Il se pourrait ainsi que le déficit retrouvé ne soit porté que par les seuls patients vérificateurs présents en plus grande proportion dans leurs cohortes. Comme mentionné précédemment dans cette partie (B.I.1, page 199), quelques études considérant les dimensions cliniques vont dans ce sens en montrant que ce sont bien les patients vérificateurs qui sont déficitaires dans ce type de tâches (Omori *et al.*, 2007 ; Hashimoto *et al.*, 2011).

Cependant certains auteurs ont mis en évidence un déficit particulier dans le TOC qui pourrait expliquer les performances altérées à ce type de paradigme sans avoir recours à la flexibilité cognitive : une altération du traitement de l'information visuelle (Gonçalves *et al.*, 2011). En effet, il s'avère que les patients souffrant de TOC présentent des difficultés à manipuler mentalement des stimuli visuels complexes et plus généralement à traiter l'information visuelle ; ceci impactant négativement leurs performances dans différentes tâches reposant sur de tels stimuli (Rampacher *et al.*, 2010). Une étude récente (Stern *et al.*, 2017) est allée plus loin en utilisant un paradigme d'alternance entre un état de focalisation attentionnelle interne¹¹⁹ et externe¹²⁰ avant de réaliser une tâche de détection de cible visuelle¹²¹. Les auteurs ont ainsi montré que ce déficit de traitement de l'information visuelle était spécifique aux situations où le sujet était préalablement focalisé sur une représentation mentale négative. Plus intéressant encore, ce déficit s'accompagnait d'une hypoactivation en IRMf des cortex

¹¹⁹ Imaginer un scénario positif ou négatif.

¹²⁰ Une tâche de Stroop.

¹²¹ Appuyer sur un bouton quand une lettre spécifique apparaît à l'écran.

occipitaux supérieur et inférieur ; le cortex occipital ayant pu émerger comme fonctionnellement altéré dans le TOC dans une méta-analyse (Menzies *et al.*, 2008). On pourrait arguer que ce déficit est le résultat d'un défaut d'engagement dans la tâche du fait d'une activité obsessionnelle accrue lors de l'imagination du scénario négatif. Cependant les auteurs ne retrouvent pas de désactivation des régions préfrontales latérales associée au déficit ; phénomène normalement observé lors de la distraction émotionnelle négative durant l'exécution d'une tâche cognitive (Anticevic *et al.*, 2010).

Il est ainsi raisonnable de penser que le déficit retrouvé dans des paradigmes d'*intra/extra-dimensional set shifting*, de par la nécessité de traiter des informations visuelles complexes variant sur deux dimensions, soit dû à ce type de déficit et non à un déficit de flexibilité cognitive *per se*. La même remarque pourrait se faire quant à ma tâche de *reversal learning* reposant sur l'usage de symboles visuels issus d'un alphabet runique imaginaire. Cependant le déficit de traitement de l'information visuel précédemment décrit a été retrouvé chez tous les patients, indistinctement du sous-type clinique. Ainsi, si un tel déficit expliquait les performances à ma tâche, l'ensemble de mon groupe se serait montré déficitaire ; ce qui n'est pas le cas dans mon étude contrairement aux études utilisant le paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting*.

III. Au-delà de la flexibilité : nature et spécificité des déficits cognitifs dans le TOC

Il est important de souligner que même si un déficit est retrouvé dans le TOC, et ce quelle que soit sa nature, la taille d'effet de ce dernier est faible dans la grande majorité des cas. Ceci questionne la pertinence clinique de ces déficits cognitifs.

1. Nature des déficits

Comme évoqué dans la partie théorique (A.III.3.a, page 51), les patients souffrant de TOC présentent des déficits touchant un large spectre de fonctions cognitives. Cependant, mis de côté l'expression de leur trouble, ces patients ne semblent pas être à ce point impactés dans leur fonctionnement quotidien ; à la différence de patients souffrant par exemple de schizophrénie qui présentent des déficits cognitifs plus importants (Fatouros-Bergman *et al.*, 2014) se traduisant par des altérations majeures des fonctions exécutives impactant directement leur vie quotidienne jusqu'à nécessité pour certains une assistance humaine pour effectuer certaines tâches du quotidien. Cette divergence pourrait s'expliquer par la taille d'effet minimale

de ces déficits retrouvés dans le TOC, flexibilité cognitive incluse, les rendant ainsi cliniquement insignifiant. Ces faibles tailles d'effet retrouvées pourraient être le reflet de processus compensatoires permettant de palier les déficits existants. Ainsi, la mise en évidence d'activité altérée de certaines régions corticales tel le COF dans des tâches évaluant la flexibilité cognitive mais ne retrouvant pas de déficit comportemental pourrait en être un bon exemple (Chamberlain *et al.*, 2008). Cette activité altérée pourrait ainsi être le reflet du recrutement d'une autre fonction cognitive à visée compensatrice. Une étude menée par Deckersbach *et al.* (2002) va dans ce sens en ayant montré que les patients souffrant de TOC ne présentent pas de déficit de prime abord dans une tâche d'apprentissage implicite¹²². Cependant, quand cette tâche était doublée d'une tâche de mémoire de travail¹²³, les sujets se montraient déficitaires dans la première tâche. Cette observation traduirait l'usage d'une stratégie explicite¹²⁴ de résolution de la première tâche ; à défaut d'un apprentissage implicite requérant un moindre contrôle conscient. En effet, l'adjonction d'une tâche de mémoire de travail requérant un contrôle conscient avec support verbal a limité l'utilisation de cette même stratégie d'apprentissage explicite pour résoudre la tâche primaire ; et a donc mené à la révélation du déficit. Les auteurs ont appuyé cette hypothèse par des données d'imagerie cérébrale montrant un recrutement des régions hippocampiques chez les patients souffrant de TOC, normalement actives lors d'un apprentissage explicite, dans ce type de tâches implicites recrutant habituellement les régions striatales. Ainsi, jouer sur la charge cognitive permet de révéler des déficits qui passeraient inaperçus autrement.

A contrario, il se peut aussi qu'un déficit retrouvé dans une tâche ne corresponde pas au processus que la tâche est censée mesurer mais à l'altération d'un tout autre processus. Ceci fait référence au problème d'"impureté" des tâches (Hughes & Graham, 2002) qui, pour la plupart, mesurent bien plus que la seule fonction qu'elles prétendent évaluer. Là aussi cette hypothèse fait écho à mes données avec l'identification d'un déficit (labilité de la réponse) ne correspondant pas à celui attendu (persévération post renversement des contingences). Cette labilité accrue dans la réponse donnée, comme vue au chapitre précédent (B.II., page 201), peut

¹²² Anticipation de la localisation d'un stimulus en fonction de la localisation des deux précédents.

¹²³ Au début de chaque bloc de la première tâche, le sujet avait pour instruction de retenir 7 chiffres à restituer à la fin de celui-ci.

¹²⁴ Donc reposant sur un encodage et un traitement conscient de l'information.

être causée par un déficit dans les processus de prise de décision sous-tendu par un échantillonnage de l'information inefficent.

Une autre explication quant à la nature de ces déficits étendus de faible intensité réside dans le concept de "surcharge cognitive" développé par Abramovitch *et al.* (2012). Selon ce concept, les déficits cognitifs présentés par les patients souffrant de TOC seraient sous-tendus par le parasitage de la bonne exécution de la tâche par l'activité obsessionnelle de ces patients. Plus exactement, les patients souffrant de TOC seraient en constant contrôle de leurs obsessions, allouant une part importante de leurs ressources cognitives à tenter de limiter cette activité obsessionnelle. Ainsi, ayant moins de ressources à allouer à l'exécution d'une tâche quel qu'elle soit par rapport à des sujets sains, ils vont démontrer un déficit dans celle-ci par surcharge de leur système exécutif. De ce fait, l'étendue des déficits cognitifs présentés par ces patients n'est qu'un épiphénomène ; conséquence, et non cause, de leur symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Cette explication peut s'appliquer à mes données humaines, avec des patients vérificateurs devant faire face à une activité obsessionnelle accrue de par le doute généré par ma tâche. Cependant, il est plus difficile de concevoir une activité obsessionnelle chez les souris parasitant leur performance ; cette activité ayant pour partie une composante verbale propre à l'humain. Bien que cela ne soit pas testable et contribue aux limites du modèle animale que nous développerons plus tard, il n'est pas impossible qu'une forme plus basique d'obsessions puissent exister chez la souris sous la forme d'images ou de sons. Néanmoins, cette hypothèse de "surcharge cognitive" présente a priori une faiblesse : certains déficits semblent persister après amendement du TOC. Seulement, comme vu dans la partie théorique (A.III.3.a, page 51), les études sont peu nombreuses et contradictoires. Concernant la flexibilité cognitive, les études évoquant une absence d'évolution des performances n'ont pas produit de comparaison basale des performances avec un groupe contrôle. Ainsi, il serait abusif de parler de déficit persistant car on ne sait justement pas s'il y avait déficit. La validité de cette hypothèse n'est donc pas remise en cause à l'aune des données disponibles. Si l'on tente de transposer celle-ci à mes données, il s'avère que les patients vérificateurs nécessitaient plus d'essais lors de l'apprentissage initiale que les sujets sains et les autres patients. Bien que l'apprentissage lors de cette phase d'acquisition ne prédît pas les performances dans les phases de renversement des contingences, et considérant que la labilité de la réponse identifiée chez ce sous-groupe de patients était spécifique à ces dernières ; on ne peut éliminer que cette hypothèse puisse tout de même expliquer en partie mes données par un doute pathologique présent dès le début de la tâche.

Il existe un autre paramètre pouvant expliquer cette observation : les conditions de passation d'une tâche. En effet, les patients souffrant de TOC sont plus sujets à la fatigue cognitive que leur homologues sains (Abramovitch *et al.*, 2015) ; diminuant leur motivation et subséquemment, leurs performances (Mullette-Gillman *et al.*, 2015). Ainsi il a pu être recommandé de limiter les sessions de test à une durée maximale de 2 heures pour éviter cette fatigue cognitive impactant négativement les performances et biaisant ainsi les résultats obtenus (Lezak *et al.*, 2012). Or la plupart des études ne se contentent pas de faire passer une tâche mais plusieurs jusqu'à un maximum de 24 tâches en une session de 4 heures 30 minutes pour l'une d'entre elles (Abramovitch *et al.*, 2015). On comprend ainsi que les études reportant des déficits puissent être biaisées par ce facteur. Concernant mon étude comportementale, les sessions ne duraient rarement plus de 30 minutes et trois pauses étaient aménagées pour tenter de limiter cette fatigue. Cette dernière était cependant bien verbalisée par certains patients lors de la passation de ma tâche, et ce malgré ces adaptations. Ainsi, je ne peux exclure une relative participation de cette fatigue dans la génération de mes données. Malheureusement, cet élément n'a pas été quantifié et n'a pu être pris en compte dans les analyses. A l'avenir, il serait possible d'intégrer ce facteur confondant dans les analyses par l'obtention d'une mesure objective du niveau de fatigue des sujets lors de la passation de la tâche. Celle-ci reposerait sur l'utilisation de la spectroscopie fonctionnelle proche infrarouge pour mesurer le taux d'oxygénation du cortex préfrontal. Il a en effet été montré que cette mesure est un bon proxy du niveau de fatigue cognitive (Holtzer *et al.*, 2017 ; Skau *et al.*, 2019).

Loin d'être exhaustif, nous avons discuté les principaux points pouvant expliquer la nature des déficits cognitifs rencontrés dans le TOC. Cependant, se pose aussi la question de la spécificité de ces déficits.

2. Des déficits non spécifiques

Les déficits cognitifs rencontrés dans le TOC, et plus particulièrement le déficit de flexibilité cognitive, ne sont pas l'apanage de ce seul trouble. En effet, il s'avère que l'ensemble des fonctions exécutives présentées comme déficitaires dans le TOC, le sont aussi pour d'autres troubles psychiatriques telles la dépression (Mak *et al.*, 2018) ou la schizophrénie (Waltz, 2017). Cette observation amène à voir le déficit de flexibilité cognitive comme une composante aspécifique d'un déficit cognitif plus global associé à tout trouble psychiatrique. Autrement dit, ce ne serait qu'un marqueur général de tout processus psychopathologique, indépendamment des catégories cliniques (Gruner & Pittenger, 2017).

Un argument en faveur de cette hypothèse trouve sa source dans la neurobiologie de ces troubles. En effet, nous avons vu dans la partie théorique (B.IV.2, page 91) que le TOC et la flexibilité cognitive étaient sous-tendus par des altérations au niveau des cortex orbitofrontal et préfrontal dorsolatéral entre autres. Ces régions constituent le cortex préfrontal et leurs altérations ne sont pas spécifiques au TOC. Bien au contraire, des altérations similaires peuvent se retrouver dans d'autres troubles psychiatriques telles la dépression ou bien encore la schizophrénie (McTeague *et al.*, 2017) ; des troubles qui n'ont a priori rien à voir ensemble. Il en va de même sur le plan moléculaire (Gandal *et al.*, 2018) et génétique (Zhao & Nyholt, 2017). Ainsi, l'on pourrait (abusivement sûrement) réduire l'ensemble des troubles psychiatriques à une dysfonction du cortex préfrontal comme le propose Macdonald *et al.* (2016). En effet, d'un point de vue évolutif, cette région est la plus jeune des structures cérébrales. Cette jeunesse lui conférerait une vulnérabilité accrue à diverses altérations, notamment dégénératives (Ghika, 2008). De plus, sur le plan développemental, cette région est celle qui se mature le plus tardivement, jusqu'à l'âge de 20 ans (Figure 60). Cette phase prolongée de maturation est aussi un facteur de vulnérabilité de cette structure aux "agressions environnementales", facteurs de risque vis-à-vis du développement d'une pathologie psychiatrique (Teffer & Semendeferi, 2012).

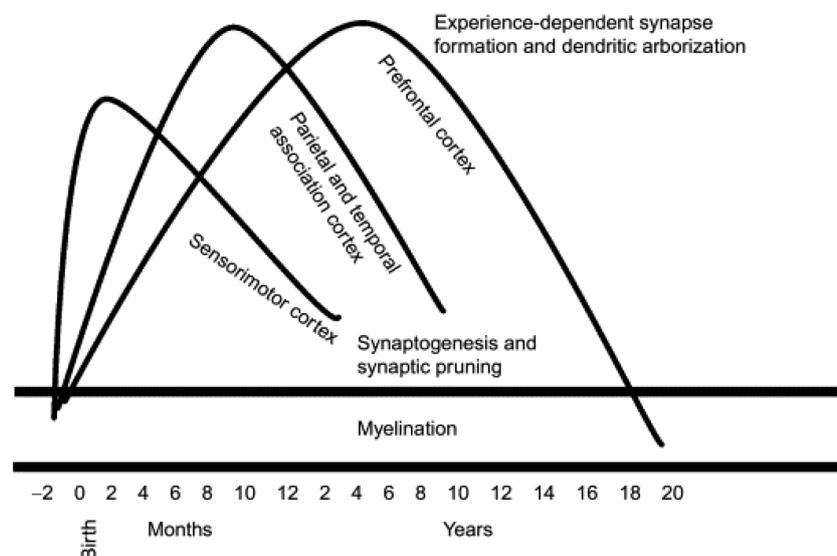


Figure 60 : Evolution du développement du cortex préfrontal (Teffer & Semendeferi, 2012)

Face à ces observations se pose la question de l'origine de la diversité des symptômes au travers des catégories cliniques existantes. S'il semble difficile comme clinicien de considérer que schizophrénie et dépression seraient des entités semblables ; on peut tout de même admettre que les divergences s'exprimant sur le plan clinique soient le résultat de l'interaction entre cette vulnérabilité neurobiologique commune et des facteurs

environnementaux (Macdonald *et al.*, 2016 – Figure 61). Plus précisément, c'est la période à laquelle survient le stress environnemental qui va déterminer le chemin évolutif du trouble naissant de sorte qu'une maltraitance dans l'enfance augmentera le risque de dépression à l'âge adulte par exemple ; ou bien encore fumer du cannabis à l'adolescence augmentera le risque de développer une schizophrénie. Tout serait question de niveau de maturité des circuits préfrontaux au moment de l'exposition au facteur de risque environnemental. Les fonctions cognitives supportées par le cortex préfrontal seront quant à elles altérées quel que soit le trouble psychiatrique naissant ; les variations ne s'expriment qu'au niveau de l'intensité du déficit.

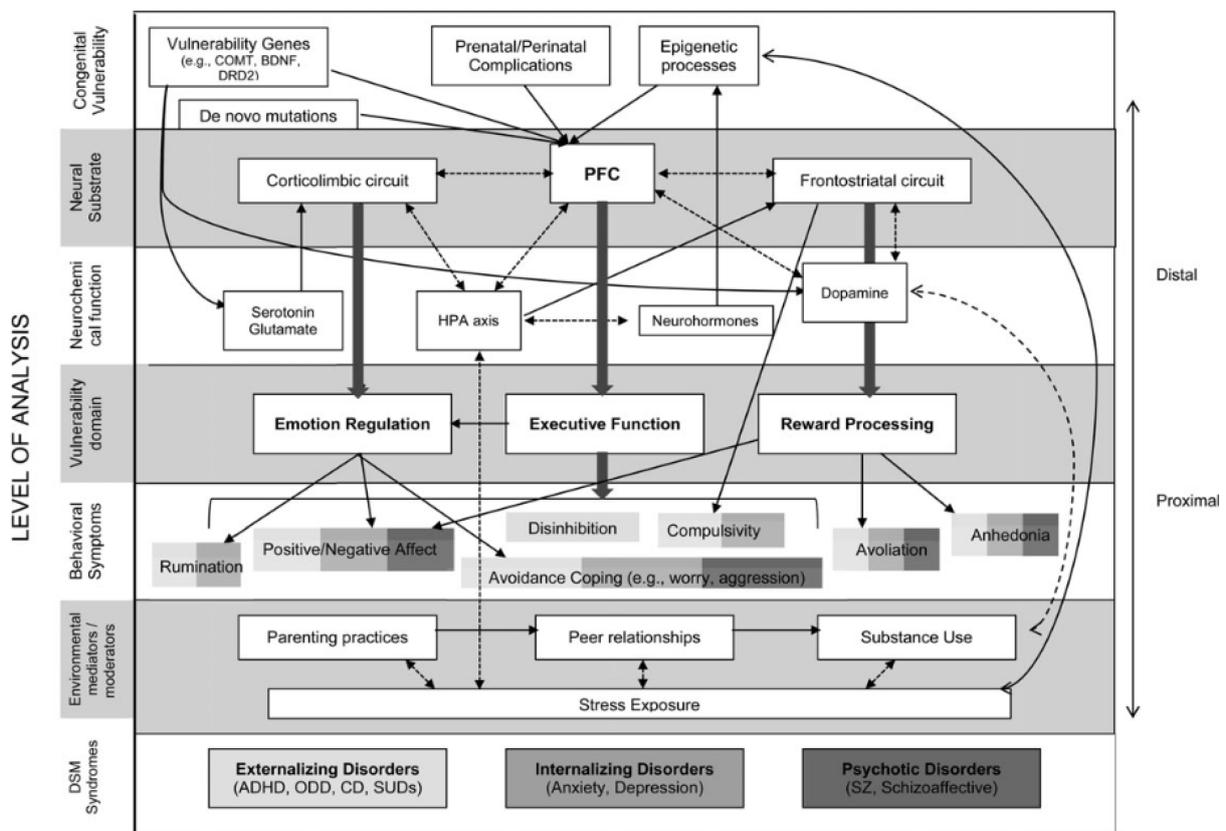


Figure 61 : Cortex préfrontal et troubles psychiatriques (Macdonald *et al.*, 2016)

Modèle heuristique des mécanismes impliquant le cortex préfrontal à la psychopathologie des troubles psychiatriques selon différents niveaux d'analyse représentés sur l'axe y. Les circuits préfrontaux sous-tendant les principales fonctions exécutives, de régulation émotionnelle et du traitement de la récompense, sont considérés comme la clé de la vulnérabilité aux troubles psychiatriques. Ces fonctions sont impliquées dans de nombreux symptômes cliniques transcendant les barrières diagnostiques. Les altérations des circuits préfrontaux peuvent émerger de facteurs congénitaux (le niveau le plus haut), tout comme de facteurs environnementaux interagissant avec ces derniers.

Flèche continue : processus unidirectionnel. Flèche en pointillé : processus bidirectionnel.

Niveaux de gris : symptômes cliniques et leur correspondance aux catégories cliniques du DSM V

C. L'approche translationnelle et ses limites

Grâce à notre approche translationnelle trans-espèces, nous avons pu mettre en évidence un déficit dans notre tâche chez des patients souffrant de TOC, étayé par des résultats similaires obtenus chez des souris Sapap3 KO. Cette validité trans-espèces de nos résultats était un préalable à la poursuite de nos travaux en neuromodulation, en renforçant la validité apparente de ce modèle murin. Ainsi, nous serons en mesure de mieux caractériser ce déficit et son lien avec la physiopathologie et la symptomatologie du TOC en allant moduler directement les régions impliquées à la fois dans la flexibilité cognitive et la compulsion, pour en étudier les conséquences comportementales. C'est ce que nous avons l'ambition de réaliser avec les patients implantés au niveau subthalamique. Cependant, le recrutement de ces patients n'est pas chose aisée et surtout cela ne nous permet de moduler qu'une seule et unique structure, le NST, sans spécificité quant à la composante du circuit stimulé. C'est ainsi que le modèle animal trouve toute sa place de par les possibilités uniques qu'il offre d'investiguer chaque structure/circuit d'intérêt en lien avec l'évaluation comportementale. Non sans limite cependant comme nous allons le discuter.

I. Limites sur le plan comportemental

Il existe une divergence fondamentale dans la manière d'évaluer les comportements compulsifs chez les sujets humains et murins. Cette divergence repose sur l'usage d'auto/hétéro-questionnaires chez l'humain, donc une évaluation subjective basée sur la parole ; une capacité bien évidemment inexistante chez les souris qui se voient donc évaluées de manière objective par l'observation directe de leur comportement. Cette divergence est problématique, notamment du côté humain par un manque de précision, voire de fiabilité de la mesure. En effet, en remplissant un auto-questionnaire ou en répondant aux questions du psychiatre, le patient peut ne pas donner une réponse correspondant à la réalité de son trouble, avec notamment un risque de sous-évaluation ; ce d'autant plus s'il présente des symptômes égodystoniques qu'il ne considérera pas comme anormaux ou source d'un grand handicap. Ainsi, la transposition des données acquises chez la souris à l'homme peut se voir entravée par cette non correspondance dans les mesures. Ceci vaut aussi au niveau de l'évaluation des fonctions cognitives. Par exemple, nous avons employé une tâche de *reversal learning* probabiliste¹²⁵ chez l'humain pour

¹²⁵ Dans 20 % des essais, le feedback délivré est faux.

la rendre suffisamment complexe par l'ajout de bruit dans les contingences pour mettre en évidence un éventuel déficit. Il est vrai que l'emploi d'une version déterministe n'aurait pas eu d'intérêt de par la grande facilité pour un humain à résoudre ce type de tâche ; la survenue d'une erreur signalant le renversement des contingences. Chez la souris, c'est une version déterministe qui a été utilisée cependant de par la difficulté suffisante de la tâche pour mettre en évidence un déficit. En effet, la souris a besoin de plusieurs centaines d'essais pour apprendre l'association déterministe stimulus – récompense. De plus elle présente de base une certaine labilité dans sa réponse se traduisant en général par un plateau dans ses performances toujours inférieur à 100 %. Il aurait été ainsi contreproductif de rajouter un échelon de difficulté qui n'aurait entraîné qu'un rallongement de la durée d'apprentissage. On pourrait cependant arguer que l'absence d'erreurs probabilistes ne permet pas la bonne transposition des données d'une espèce à l'autre. En effet, la présence de feedbacks erronés rajoutant de l'incertitude pourrait mettre en exergue des mécanismes chez l'humain que l'on ne retrouverait pas chez la souris. Cependant cette critique est à tempérer de par la similarité avec l'humain des données acquises chez la souris dans des versions déterministes de cette tâche (Ragland *et al.*, 2009). De plus, nous avons montré une absence de différences entre sujets humains sains et compulsifs, quel que soit le sous-groupe, en termes de sensibilité aux feedbacks négatifs¹²⁶. Ceci est indicatif d'une absence d'intérêt à considérer cette variable chez la souris. La mise en évidence d'un déficit similaire dans les deux espèces malgré cette divergence conforte cette position.

Bien que dans le cas de mon étude, ces divergences en termes d'évaluation clinique et cognitive n'ont pas été des obstacles à l'obtention de données transposables d'une espèce à l'autre ; ce n'est pas le cas de la grande majorité des études. En effet, elles reposent en général sur des paradigmes similaires en apparences mais divergent dans la pratique, avec notamment le recrutement de voies sensorielles différentes invalidant toute tentative de généralisation (cf. partie théorique, C.III.2.a, page 112). C'est ainsi que certains auteurs ont pu proposer d'adapter les paradigmes utilisés chez l'animal à l'humain pour obtenir des données transposables et augmenter ainsi les chances de révéler les bases neurobiologiques et cognitives de la psychopathologie humaine. C'est le cas par exemple de Perry *et al.* (2009) qui ont adapté à l'humain un paradigme d'*open field* utilisé chez le rat et qui ont ainsi mis en évidence des déficits inédits d'exploration spatiale spécifique aux seuls sujets bipolaires et non schizophrènes. Ces données ont de plus permis d'identifier un modèle rongeur de trouble bipolaire plus valide que

¹²⁶ Probabilité de changer sa réponse à l'essai suivant après obtention d'un feedback erroné négatif.

celui habituellement utilisé. On voit ainsi l'intérêt qu'il y a à s'assurer de la bonne validité translationnelle des paradigmes et mesures utilisées chez les deux espèces. Dans la droite ligne de ces recommandations, notre équipe a accès à une plateforme¹²⁷ permettant l'évaluation comportementale en condition écologique du patient permettant de s'affranchir des limitations précédemment évoquées des questionnaires cliniques. Notre équipe a de plus un projet en cours d'évaluation quantitative et objective de la compulsion par accéléromètre, ce dans les deux espèces.

Il existe une autre limitation cependant à prendre en considération lors de l'étude d'un modèle animal : la grande divergence entre les répertoires comportementaux et cognitifs d'un humain et ceux d'un rongeur. Ceci peut paraître évident mais le risque existe d'user d'anthropomorphisme lors de l'identification d'un comportement animal comme analogue à celui de l'humain (Sjoberg, 2017). On peut ainsi prendre le cas du suivi du regard chez le chimpanzé qui est interprété comme indicatif de l'existence d'une théorie de l'esprit chez cette espèce. Cependant, il s'agit là de ce que l'on appelle une fausse analogie tirée d'une extrapolation hasardeuse de processus mentaux à l'œuvre à partir d'une observation purement comportementale (Povinelli *et al.*, 2000). Ce genre d'extrapolation peut négativement impacter la recherche en produisant des données peu fiables non transposables à l'humain. Il est ainsi nécessaire de prendre en compte les divergences existantes entre l'animal et l'humain qui, bien que partageant un socle de fonctions cognitives et de structures cérébrales communes, présente des aptitudes cognitives et des régions cérébrales qui lui sont propres. Ceci limite ainsi l'étendue des données possiblement accessibles via l'étude d'un modèle animal seul.

II. Limites sur le plan neurobiologique

Un des obstacles rencontrés dans la mise en place du volet neuromodulation de mon étude a été le constat de l'absence chez la souris d'une voie anatomique d'intérêt pour l'étude du TOC : la voie hyperdirecte orbitofronto-subthalamique. Ceci illustre un problème majeur dans l'emploi de modèle murin pour la compréhension des troubles psychiatriques humains ; à savoir la divergence anatomique entre les deux espèces. Cette divergence est bien marquée quand il s'agit d'une structure centrale, comme nous avons pu le voir au chapitre précédent (B.III.2, page 206), dans la pathogenèse de ces troubles : le cortex préfrontal.

¹²⁷ Plateforme PRISME sous la responsabilité de Karim N'DIAYE.

Humains et souris se sont séparés de leur ancêtre commun il y a environ 96 millions d'années (Nei & Glazko, 2002). Durant cette période, le cerveau humain s'est développé et a vu l'émergence de nouvelles structures lui conférant des fonctions cognitives de haut niveau lui étant en partie spécifiques, tels le raisonnement, les capacités d'abstraction, de penser l'avenir, le monde, etc... Il y a ainsi de fortes divergences entre le cortex préfrontal d'un humain et celui d'une souris. En premier lieu, il faut noter qu'il n'existe pas de consensus scientifique franc sur les contours anatomiques du cortex préfrontal murin avec des divergences d'une étude à l'autre et même d'un atlas à l'autre (Laubach *et al.*, 2018). Si on se réfère à l'atlas de l'Allen Institute, le cortex préfrontal de la souris est représenté par le cortex agranulaire, comprenant lui-même les aires infralimbique, prélimbique, agranulaire insulaire, cingulaire antérieure, orbitales et motrice secondaire (Carlén, 2017). Comme son nom l'indique, ce cortex est agranulaire ce qui en fait un premier point de divergence avec son homologue humain qui lui est granulaire avec 6 couches corticales bien définies (Carlén, 2017). Le deuxième point de divergence réside dans son arrangement spatial avec l'allocortex¹²⁸ lui étant adjacent ; contrairement au cortex préfrontal humain adjacent du cortex agranulaire (Carlén, 2017). Enfin, il n'existe pas d'équivalent anatomique du CPFDL chez la souris (Brown & Bowman, 2002). Ces divergences se retrouvent aussi à l'échelle cellulaire avec par exemple des différences en termes de proportion de certains neurones par rapport à d'autre, de distribution laminaire, d'expression génique et de morphologie (Hodge *et al.*, 2018).

Cependant, il existe un autre point de vue consistant à faire primer l'analogie fonctionnelle devant l'homologie anatomique. Ainsi, si on prend l'exemple du COF chez l'humain et de la région orbitale chez la souris, leur lésion conduit à des déficits dans un paradigme de *reversal learning* (Jonker *et al.*, 2014 ; Hamilton & Brigman, 2015). Concernant le CPFDL, qui n'a pas d'équivalent anatomique chez la souris, les fonctions qu'il supporte pourrait être sous-tendues par les régions orbitale et médiale du cortex agranulaire de la souris (Brown & Bowman, 2002). Bien que permettant de s'affranchir des divergences anatomiques, ce point de vue n'est pas consensuel (Carlén, 2017). Quand il s'agit d'évaluer les bases neurobiologiques de dimensions cognitives ou cliniques pour extrapolation à l'humain, on ne peut se contenter d'une analogie fonctionnelle éludant des circuits présents chez l'humain et qui pourraient jouer un rôle majeur dans la dimension d'intérêt. De plus, devant l'absence de consensus sur ce qui constitue le cortex préfrontal chez le rongeur, il semble peu raisonnable

¹²⁸ Cortex à 3 – 4 couches.

de ne se reposer sur l'étude de cette seule espèce. Ainsi, comme l'a souligné Insel (2007), il faut prendre ses distances avec cette approche hiérarchisante consistant à étudier une espèce peu évoluée pour comprendre une espèce plus évoluée. Au contraire, il faut passer d'un paradigme d'étude de modèles animaux à l'étude d'animaux modèles dans un paradigme trans-espèces. En d'autres termes il faut croiser les études sur différentes espèces apportant chacune des données d'intérêt pour comprendre une dimension bien précise et non un trouble dans son ensemble¹²⁹ ; ce en tenant compte des différences inter-espèces qui ont une valeur informative. Ceci fait écho au programme RDoC promouvant la recherche sur phénotypes intermédiaires et non syndromes cliniques catégoriels.

¹²⁹ Exemple de l'étude des campagnols qui a permis de mettre en évidence le substrat neurobiologique des conduites d'attachement (Insel & Young, 2001).

Conclusion et perspectives

Ce travail centré sur l'étude translationnelle de la flexibilité cognitive chez des sujets compulsifs humains et murins, a permis d'apporter des données en défaveur de la pensée dominante voyant la compulsion comme sous-tendue par un déficit dans cette dimension. En effet, j'ai pu mettre en évidence que seul un sous-groupe dans chacune des deux espèces étudiées présente un déficit dans une tâche de *reversal learning* évaluant la flexibilité cognitive ; tout en ayant des niveaux de compulsion similaire à leurs homologues non déficitaires. Ceci confirme ainsi la nécessité de prendre en compte l'hétérogénéité existant au sein des catégories cliniques, mais aussi des modèles animaux, pour produire des résultats fiables et reproductibles. Cette première observation a été complétée par la constatation d'un déficit trans-espèces chez ces sous-groupes lié à une plus grande labilité comportementale avec difficulté à se fixer sur le stimulus nouvellement récompensant. Ces observations rejoignent certaines données de la littérature, notamment chez les modèles murins de la compulsion, montrant des déficits similaires. En plus d'affaiblir l'hypothèse d'un déficit de flexibilité sous-tendant la genèse des comportements compulsifs, ces résultats questionnent la nature même du déficit retrouvé qui pourrait s'expliquer alternativement par un déficit de prise de décision lié à un échantillonnage déficient de l'information ; ou bien encore une altération du traitement de l'information visuelle. En allant plus loin, la faible magnitude de ces déficits, notamment chez l'humain, pourrait aussi être indicative d'un déficit artéfactuel lié aux conditions de passation de la tâche, à l'activité obsessionnelle, ou bien encore à l'existence d'une atteinte psychiatrique en général sans lien causal entre le déficit et le trouble en soi.

Un moyen d'apporter des éléments de réponse en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses, serait d'investiguer la dynamique d'évolution de ce déficit parallèlement à celle de la compulsion en agissant sur un système de neurotransmission (la sérotonine) ou une structure (le NST) connue pour son implication dans la flexibilité cognitive. Ceci peut se faire grâce à la modulation pharmacologique ou physique par stimulation cérébrale électrique/optogénétique de l'expression du trouble. Sur le versant pharmacologique, l'administration d'un ISRS n'a pas montré d'effet sur le déficit exprimé par certaines Souris Sapap3 KO. Cependant des limitations méthodologiques, comprenant notamment l'absence d'évaluation pré-traitement et une durée de traitement possiblement insuffisante, diminuent la portée de cette observation. C'est ainsi que nous avons commencé à mettre en place l'étude en neuromodulation avec le recrutement chez l'humain de patients implantés au niveau du NST. Il nous sera ainsi permis d'évaluer les conséquences de la modulation de ce noyau sur ce déficit en contrastant ses effets dans notre tâche de *reversal learning* en condition *On vs Off*. De manière similaire, l'utilisation de l'outil

optogénétique chez la souris permettra de préciser l'effet comportementale de la modulation du NST tout en apportant des informations supplémentaires sur les composantes du circuits mises en jeu. Cependant, nous avons eu à faire face à des obstacles méthodologiques (échec notamment de la création d'un vecteur viral spécifique du NST) ayant différé l'amorçage de cette étude. Ces obstacles seront contournés par la mise en place une nouvelle lignée hybride permettant un ciblage précis du NST par la mise à profit du système de recombinaison Cre-Lox combiné à un promoteur spécifique de ce noyau. Un autre obstacle s'est toutefois fait jour en la forme de divergences anatomiques entre les deux espèces ; démontrant les limites de l'approche translationnelle trans-espèces. Une manière de contourner ce problème serait d'analyser ce déficit chez plusieurs espèces simultanément (rongeurs, primates non-humains et humains par exemple). Ainsi, l'obtention de résultats similaires à travers les espèces par la modulation identique d'une même structure sera un indicateur fort de la validité de ceux-ci.

Ces études en neuromodulation sont susceptibles d'apporter des éléments de réponse quant à savoir si le déficit retrouvé dans nos sous-groupes est un trait indépendant de l'expression compulsive ou au contraire dépendant de celle-ci. Ils ne permettront pas par contre de questionner la validité de son assimilation à un déficit de flexibilité. Dans le but de répondre à cette question, il y aurait ainsi tout intérêt à combiner plusieurs tâches explorant les différentes fonctions cognitives possiblement impliquées simultanément. Il nous serait de fait permis d'évaluer les liens entre chacune d'entre elles et d'identifier le processus sous-tendant les performances à notre tâche de *reversal learning*. Il y aurait enfin tout intérêt à utiliser des tâches nouvellement designées pour mesurer certaines fonctions plus spécifiques pouvant sous-tendre les fonctions cognitives habituellement évaluées par des paradigmes classiques "impures". Ainsi, concernant la flexibilité cognitive, l'évaluation de la balance comportements habituels/comportements dirigés vers un but avec, par exemple une tâche de dégradation des contingences action – conséquence, ferait plus sens face à la phénoménologie du TOC et les données issues de l'animal.

Bibliographie

- Abramovitch A, Abramowitz JS & Mittelman A (2013). The neuropsychology of adult obsessive–compulsive disorder: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* **33**, 1163–1171.
- Abramovitch A, Dar R, Hermesh H & Schweiger A (2012). Comparative neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: Implications for a novel executive overload model of OCD. *J Neuropsychol* **6**, 161–191.
- Abramovitch A, Mittelman A, Tankersley AP, Abramowitz JS & Schweiger A (2015). Neuropsychological investigations in obsessive–compulsive disorder: A systematic review of methodological challenges. *Psychiatry Res* **228**, 112–120.
- Abramowitz JS, Deacon BJ, Olatunji BO, Wheaton MG, Berman NC, Losardo D, Timpano KR, McGrath PB, Riemann BC, Adams T, Björgvinsson T, Storch EA & Hale LR (2010). Assessment of obsessive-compulsive symptom dimensions: Development and evaluation of the Dimensional Obsessive-Compulsive Scale. *Psychol Assess* **22**, 180–198.
- Abramowitz JS, Franklin ME, Schwartz SA & Furr JM (2003). Symptom Presentation and Outcome of Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *J Consult Clin Psychol* **71**, 1049–1057.
- Abramowitz JS, Taylor S & McKay D (2009). Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet* **374**, 491–499.
- Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH, Hasselbalch SG, Svarer C, Holm S, Bolwig TG & Knudsen GM (2005). Patients with obsessive–compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol* **8**, 391–401.
- Ahmari SE, Risbrough VB, Geyer MA & Simpson HB (2012). Impaired Sensorimotor Gating in Unmedicated Adults with Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* **37**, 1216–1223.
- Aigner M, Sachs G, Bruckmüller E, Winklbaaur B, Zitterl W, Kryspin-Exner I, Gur R & Katschnig H (2007). Cognitive and emotion recognition deficits in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* **149**, 121–128.
- Alexander GE, DeLong MR & Strick PL (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci* **9**, 357–381.
- Allen Institute (n.d.). Allen Brain Atlas: Mouse Brain - ISH Data - Experiment 79556607. Available at: <http://mouse.brain-map.org/> [Accessed July 13, 2019].
- Allen Institute (n.d.). Allen Brain Atlas: Mouse Connectivity - Experiment 168164972. Available at: <http://connectivity.brain-map.org/> [Accessed July 15, 2019].
- Allen PJ, Jimerson DC, Kanarek RB & Kocsis B (2017). Impaired reversal learning in an animal model of anorexia nervosa. *Physiol Behav* **179**, 313–318.
- Alonso P, López-Solà C, Real E, Segalàs C & Menchón JM (2015). Animal models of obsessive–compulsive disorder: utility and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat* **11**, 1939–1955.
- Altshuler D, Daly MJ & Lander ES (2008). Genetic Mapping in Human Disease. *Science* **322**, 881–888.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Amodeo DA, Jones JH, Sweeney JA & Ragozzino ME (2012). Differences in BTBR T+ tf/J and C57BL/6J mice on probabilistic reversal learning and stereotyped behaviors. *Behav Brain Res* **227**, 64–72.
- Andersen SL, Greene-Colozzi EA & Sonntag KC (2010). A Novel, Multiple Symptom Model of Obsessive-Compulsive-Like Behaviors in Animals. *Biol Psychiatry* **68**, 741–747.

- Anderzhanova E, Kirmeier T & Wotjak CT (2017). Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience. *Neurobiol Stress* **7**, 47–56.
- Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Ramírez Y & Jiménez F (2010). Effects of Thalamic Reticular Nucleus Electrical Stimulation in Rats in a T-maze Perseverative Behavior Model Induced by 8-OH-DPAT. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* **13**, 2–9.
- Andrade P, Fernández-Guasti A, Carrillo-Ruiz JD, Ulloa RE, Ramírez Y, Reyes R & Jiménez F (2009). Effects of bilateral lesions in thalamic reticular nucleus and orbitofrontal cortex in a T-maze perseverative model produced by 8-OH-DPAT in rats. *Behav Brain Res* **203**, 108–112.
- Anholt GE, Aderka IM, van Balkom AJLM, Smit JH, Schruers K, van der Wee NJA, Eikelenboom M, De Luca V & van Oppen P (2014). Age of onset in obsessive-compulsive disorder: admixture analysis with a large sample. *Psychol Med* **44**, 185–194.
- Anon (n.d.). Prisme-ICM Salle d'accueil. *Prisme-ICM Accueil*. Available at: <https://prismeicm.wixsite.com/prisme-icm/salle-d-accueil> [Accessed July 19, 2019].
- Anticevic A, Repovs G & Barch DM (2010). Resisting emotional interference: Brain regions facilitating working memory performance during negative distraction. *Cogn Affect Behav Neurosci*; DOI: 10.3758/CABN.10.2.159.
- Aoyama K, Suh SW, Hamby AM, Liu J, Chan WY, Chen Y & Swanson RA (2006). Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse. *Nat Neurosci* **9**, 119.
- Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M & Pöppel E (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med* **3**, 24.
- Armbruster DJN, Ueltzhöffer K, Basten U & Fiebach CJ (2012). Prefrontal Cortical Mechanisms Underlying Individual Differences in Cognitive Flexibility and Stability. *J Cogn Neurosci* **24**, 2385–2399.
- Armstrong T, Zald DH & Olatunji BO (2011). Attentional control in OCD and GAD: Specificity and associations with core cognitive symptoms. *Behav Res Ther* **49**, 756–762.
- Army Individual Test Battery (1944). *Manual of directions and scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Aschauer DF, Kreuz S & Rumpel S (2013). Analysis of Transduction Efficiency, Tropism and Axonal Transport of AAV Serotypes 1, 2, 5, 6, 8 and 9 in the Mouse Brain ed. Qiu J. *PLoS ONE* **8**, e76310.
- Baker PM & Ragozzino ME (2014). The prelimbic cortex and subthalamic nucleus contribute to cue-guided behavioral switching. *Neurobiol Learn Mem* **107**, 65–78.
- Ballanger B, Eimeren T van, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pellecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE & Strafella AP (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses. *Ann Neurol* **66**, 817–824.
- Balleine BW & Dickinson A (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* **37**, 407–419.
- Banca P, Vestergaard MD, Rankov V, Baek K, Mitchell S, Lapa T, Castelo-Branco M & Voon V (2014). Evidence Accumulation in Obsessive-Compulsive Disorder: the Role of Uncertainty and Monetary Reward on Perceptual Decision-Making Thresholds. *Neuropsychopharmacology*. Available at: <http://www.nature.com/npp/journal/vaop/ncurrent/full/npp2014303a.html> [Accessed March 27, 2015].

- Bandelow B et al. (2017). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* **18**, 162–214.
- Bannon S, Gonsalvez CJ & Croft RJ (2008). Processing impairments in OCD: It is more than inhibition! *Behav Res Ther* **46**, 689–700.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ & Boyce PM (2006). Executive functions in obsessive–compulsive disorder: state or trait deficits? *Aust N Z J Psychiatry* **40**, 1031–1038.
- Bari A, Theobald DE, Caprioli D, Mar AC, Aidoo-Micah A, Dalley JW & Robbins TW (2010). Serotonin Modulates Sensitivity to Reward and Negative Feedback in a Probabilistic Reversal Learning Task in Rats. *Neuropsychopharmacology* **35**, 1290–1301.
- Bastin J, Polosan M, Piallat B, Krack P, Bougerol T, Chabardès S & David O (2013). Changes of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during obsessive-compulsive disorder symptoms: Two case reports. *Cortex*; DOI: 10.1016/j.cortex.2013.12.007.
- Beck AT & Beck RW (1972). Screening Depressed Patients in Family Practice: A Rapid Technic. *Postgrad Med* **52**, 81–85.
- Beech HR (1974). *Obsessional states*. Methuen [Distributed by Harper & Row, Barnes & Noble Import Division, New York.
- Benzina N, Mallet L, Burguière E, N’Diaye K & Pelissolo A (2016). Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*; DOI: 10.1007/s11920-016-0720-3.
- Berney A, Leyton M, Gravel P, Sibon I, Sookman D, Neto PR, Diksic M, Nakai A, Pinard G, Todorov C, Okazawa H, Blier P, Nordahl TE & Benkelfat C (2011). Brain Regional α -[11C]Methyl-L-Tryptophan Trapping in Medication-Free Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 732–741.
- Bersani G, Quartini A, Ratti F, Pagliuca G & Gallo A (2013). Olfactory identification deficits and associated response inhibition in obsessive-compulsive disorder: On the scent of the orbitofronto–striatal model. *Psychiatry Res* **210**, 208–214.
- Betley JN & Sternson SM (2011). Adeno-Associated Viral Vectors for Mapping, Monitoring, and Manipulating Neural Circuits. *Hum Gene Ther* **22**, 669–677.
- Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K, Mahadevan A, Christopher R & Shankar SK (2009). Anti-Brain Autoantibodies and Altered Excitatory Neurotransmitters in Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* **34**, 2489–2496.
- Bienvenu O j. et al. (2009). Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **150B**, 710–720.
- Black DW, Noyes R, Goldstein RB & Blum N (1992). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **49**, 362–368.
- Boedhoe PSW et al. (2017a). Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD. *Am J Psychiatry* **174**, 60–69.
- Boedhoe PSW et al. (2017b). Cortical Abnormalities Associated With Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *Am J Psychiatry* **175**, 453–462.
- Bohne A, Keuthen NJ, Tuschen-Caffier B & Wilhelm S (2005). Cognitive inhibition in trichotillomania and obsessive–compulsive disorder. *Behav Res Ther* **43**, 923–942.
- Bohne A, Savage CR, Deckersbach T, Keuthen NJ & Wilhelm S (2008). Motor inhibition in trichotillomania and obsessive–compulsive disorder. *J Psychiatr Res* **42**, 141–150.
- Boisseau CL, Thompson-Brenner H, Caldwell-Harris C, Pratt E, Farchione T & Harrison Barlow D (2012). Behavioral and cognitive impulsivity in obsessive–compulsive disorder and eating disorders. *Psychiatry Res* **200**, 1062–1066.

- Boldrini M, Del Pace L, Placidi GPA, Keilp J, Ellis SP, Signori S, Placidi GF & Cappa SF (2005). Selective cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* **111**, 150–158.
- Boom BJG van den, Mooij AH, Misevičiūtė I, Denys D & Willuhn I (2018). Behavioral flexibility in an OCD mouse model: Impaired Pavlovian reversal learning in SAPAP3 mutants. *bioRxiv*435172.
- Boom BJG van den, Mooij AH, Misevičiūtė I, Denys D & Willuhn I (2019). Behavioral flexibility in a mouse model for obsessive-compulsive disorder: Impaired Pavlovian reversal learning in SAPAP3 mutants. *Genes Brain Behav* **18**, e12557.
- Bourne SK, Eckhardt CA & Sheth SA (2012). Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Front Integr Neurosci* **6**, 29.
- Bouvard M & Cottraux J (1997). Comparative study of normal subjects and obsessive compulsive subjects on intrusive thoughts and memory. *L'Encephale* **23**, 175–179.
- Bozorgmehr A, Ghadirivasfi M & Shahsavand Ananloo E (2017). Obsessive–compulsive disorder, which genes? Which functions? Which pathways? An integrated holistic view regarding OCD and its complex genetic etiology. *J Neurogenet* **31**, 153–160.
- den Braber A, Zilhão NR, Fedko IO, Hottenga J-J, Pool R, Smit DJA, Cath DC & Boomsma DI (2016). Obsessive–compulsive symptoms in a large population-based twin-family sample are predicted by clinically based polygenic scores and by genome-wide SNPs. *Transl Psychiatry* **6**, e731.
- Bradbury C, Cassin SE & Rector NA (2011). Obsessive beliefs and neurocognitive flexibility in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* **187**, 160–165.
- Bragdon LB, Gibb BE & Coles ME (2018). Does neuropsychological performance in OCD relate to different symptoms? A meta-analysis comparing the symmetry and obsessing dimensions. *Depress Anxiety* **35**, 761–774.
- Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE & Pope HG (2013). A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **73**, 24–31.
- Brigman JL, Graybeal C & Holmes A (2010a). Predictably irrational: assaying cognitive inflexibility in mouse models of schizophrenia. *Front Neurosci*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2938983/> [Accessed February 14, 2014].
- Brigman JL, Mathur P, Harvey-White J, Izquierdo A, Saksida LM, Bussey TJ, Fox S, Deneris E, Murphy DL & Holmes A (2010b). Pharmacological or Genetic Inactivation of the Serotonin Transporter Improves Reversal Learning in Mice. *Cereb Cortex N Y NY* **20**, 1955–1963.
- Brown VJ & Bowman EM (2002). Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends Neurosci* **25**, 340–343.
- Brown VJ & Tait DS (2015). Attentional Set-Shifting Across Species. In *Translational Neuropsychopharmacology*, ed. Robbins TW & Sahakian BJ, pp. 363–395. Springer International Publishing, Cham. Available at: http://link.springer.com/10.1007/7854_2015_5002 [Accessed June 30, 2019].
- Buckner RL (2013). The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron* **80**, 807–815.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR & Schacter DL (2008). The Brain's Default Network. *Ann N Y Acad Sci* **1124**, 1–38.
- Bunge SA & Zelazo PD (2006). A Brain-Based Account of the Development of Rule Use in Childhood. *Curr Dir Psychol Sci* **15**, 118–121.

- Burbaud P et al. (2013). Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain* **136**, 304–317.
- Burguiere E, Monteiro P, Feng G & Graybiel AM (2013). Optogenetic Stimulation of Lateral Orbitofronto-Striatal Pathway Suppresses Compulsive Behaviors. *Science* **340**, 1243–1246.
- Bussey TJ, Holmes A, Lyon L, Mar AC, McAllister KAL, Nithianantharajah J, Oomen CA & Saksida LM (2012). New translational assays for preclinical modelling of cognition in schizophrenia: The touchscreen testing method for mice and rats. *Neuropharmacology* **62**, 1191–1203.
- Camilla d'Angelo L-S, Eagle DM, Grant JE, Fineberg NA, Robbins TW & Chamberlain SR (2013). Animal models of obsessive-compulsive spectrum disorders. *CNS Spectr* **1**–22.
- Capecchi MR (1997). Hox Genes and Mammalian Development. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **62**, 273–281.
- Cappi C, Muniz RK, Sampaio AS, Cordeiro Q, Brentani H, Palácios SA, Marques AH, Vallada H, Miguel EC, Guilherme L & Hounie AG (2012). Association study between functional polymorphisms in the TNF-alpha gene and obsessive-compulsive disorder. *Arq Neuropsiquiatr* **70**, 87–90.
- Cardoner N, Harrison BJ, Pujol J, Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, López-Solá M, Real E, Deus J, Ortiz H, Alonso P & Menchón JM (2011). Enhanced brain responsiveness during active emotional face processing in obsessive compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* **12**, 349–363.
- Carlén M (2017). What constitutes the prefrontal cortex? *Science* **358**, 478–482.
- Carmin CN, Wiegartz PS, Yunus U & Gillock KL (2002). Treatment of late-onset OCD following basal ganglia infarct. *Depress Anxiety* **15**, 87–90.
- Carter MD, Shah CR, Muller CL, Crawley JN, Carneiro AMD & Veenstra-VanderWeele J (2011). Absence of preference for social novelty and increased grooming in integrin $\beta 3$ knockout mice: Initial studies and future directions. *Autism Res* **4**, 57–67.
- Cavedini P, Zorzi C, Piccinni M, Cavallini MC & Bellodi L (2010). Executive Dysfunctions in Obsessive-Compulsive Patients and Unaffected Relatives: Searching for a New Intermediate Phenotype. *Biol Psychiatry* **67**, 1178–1184.
- Cha KR, Koo M-S, Kim C-H, Kim JW, Oh W-J, Suh HS & Lee HS (2008). Nonverbal memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder patients with checking compulsions. *Depress Anxiety* **25**, E115–E120.
- Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R & Khanna S (2005). Glutamatergic Dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* **30**, 1735–1740.
- Chamberlain MA Samuel, Fineberg MBBS Naomi, Menzies BA Lara, Blackwell PhD Andrew, Bullmore MB /B. Chir Edward, Robbins PhD Trevor & Sahakian PhD Barbara (2007a). Impaired Cognitive Flexibility and Motor Inhibition in Unaffected First-Degree Relatives of Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **164**, 335–338.
- Chamberlain MA Samuel, Fineberg MD Naomi, Blackwell PhD Andrew, Robbins PhD Trevor & Sahakian PhD Barbara (2006a). Motor Inhibition and Cognitive Flexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Trichotillomania. *Am J Psychiatry* **163**, 1282–1284.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW & Sahakian BJ (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* **29**, 399–419.

- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW & Sahakian BJ (2007b). A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia* **45**, 654–662.
- Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, Aitken M, Craig K, Owen AM, Bullmore ET, Robbins TW & Sahakian BJ (2008). Orbitofrontal Dysfunction in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Their Unaffected Relatives. *Science* **321**, 421–422.
- Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW & Sahakian BJ (2006b). Neurochemical Modulation of Response Inhibition and Probabilistic Learning in Humans. *Science* **311**, 861–863.
- Chen S-K, Tvrdik P, Peden E, Cho S, Wu S, Spangrude G & Capecchi MR (2010). Hematopoietic Origin of Pathological Grooming in Hoxb8 Mutant Mice. *Cell* **141**, 775–785.
- Chua EF, Schacter DL & Sperling RA (2009). Neural correlates of metamemory. *J Cogn Neurosci* **21**, 1751–1765.
- Claassen V ed. (1994). Intraperitoneal Drug Administration. In *Techniques in the Behavioral and Neural Sciences, Neglected Factors in Pharmacology and Neuroscience Research*, pp. 46–58. Elsevier. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444818713500102> [Accessed July 14, 2019].
- Clair A-H (2009). *Quand vérifier une fois n'est pas assez : étude comportementale, anatomique et neurophysiologique d'un comportement répété dans le Trouble Obsessionnel Compulsif* (thesis thesis). Paris 6. Available at: <http://www.theses.fr/2009PA066623> [Accessed June 7, 2019].
- Clarke HF, Walker SC, Dalley JW, Robbins TW & Roberts AC (2007). Cognitive Inflexibility after Prefrontal Serotonin Depletion Is Behaviorally and Neurochemically Specific. *Cereb Cortex* **17**, 18–27.
- Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, Keshavan MS & Tamminga CA (2016). Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *Am J Psychiatry* **173**, 373–384.
- Cohen Y, Lachenmeyer JR & Springer C (2003). Anxiety and selective attention in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* **41**, 1311–1323.
- Cools R, Clark L, Owen AM & Robbins TW (2002). Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* **22**, 4563–4567.
- Cottraux J (1998). *Ennemis intérieurs (Les): Obsessions et compulsions*. Odile Jacob.
- Counsell JR, Asgarian Z, Meng J, Ferrer V, Vink CA, Howe SJ, Waddington SN, Thrasher AJ, Muntoni F, Morgan JE & Danos O (2017). Lentiviral vectors can be used for full-length dystrophin gene therapy. *Sci Rep*; DOI: 10.1038/srep44775.
- Cuthbert BN (2014). Translating intermediate phenotypes to psychopathology: The NIMH Research Domain Criteria: Research domain criteria. *Psychophysiology* **51**, 1205–1206.
- Cuthbert BN & Insel TR (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* **11**, 126.
- Dajani DR & Uddin LQ (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci* **38**, 571–578.
- Davis LK et al. (2013). Partitioning the Heritability of Tourette Syndrome and Obsessive Compulsive Disorder Reveals Differences in Genetic Architecture. *PLoS Genet*; DOI: 10.1371/journal.pgen.1003864.
- Daw ND, Gershman SJ, Seymour B, Dayan P & Dolan RJ (2011). Model-Based Influences on Humans' Choices and Striatal Prediction Errors. *Neuron* **69**, 1204–1215.

- Deakin JFW & Graeff FG (1991). 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol (Oxf)* **5**, 305–315.
- Deckersbach T, Savage CR, Curran T, Bohne A, Wilhelm S, Baer L, Jenike MA & Rauch SL (2002). A Study of Parallel Implicit and Explicit Information Processing in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **159**, 1780–1782.
- Deckersbach T, Savage CR, Dougherty DD, Bohne A, Loh R, Nierenberg A, Sachs G & Rauch SL (2005). Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Bipolar Disord* **7**, 166–175.
- Deisseroth K (2014). Circuit dynamics of adaptive and maladaptive behaviour. *Nature* **505**, 309–317.
- Delorme R, Chabane N, Callebert J, Falissard B, Mouren-Simoni M-C, Rouillon F, Launay J-M & Leboyer M (2004). Platelet Serotonergic Predictors of Clinical Improvement in Obsessive Compulsive Disorder: *J Clin Psychopharmacol* **24**, 18–23.
- Demeter G, Racsmány M, Csigó K, Harsányi A, Németh A & Döme L (2013). Intact short-term memory and impaired executive functions in obsessive compulsive disorder. *Ideggyógy Szle* **66**, 35–41.
- Denys D, van der Wee N, Janssen J, De Geus F & Westenberg HGM (2004). Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **55**, 1041–1045.
- Der-Avakian A, Barnes SA, Markou A & Pizzagalli DA (2016). Translational Assessment of Reward and Motivational Deficits in Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci* **28**, 231–262.
- Dittrich WH & Johansen T (2013). Cognitive deficits of executive functions and decision-making in obsessive-compulsive disorder. *Scand J Psychol* **54**, 393–400.
- Djamshidian A, Averbeck BB, Lees AJ & O’Sullivan SS (2011). Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* **310**, 183–188.
- Donaldson ZOE & Hen R (2015). From psychiatric disorders to animal models: a bidirectional and dimensional approach. *Biol Psychiatry* **77**, 15–21.
- Eilam D (2017). From an animal model to human patients: An example of a translational study on obsessive compulsive disorder (OCD). *Neurosci Biobehav Rev* **76**, 67–76.
- Endrass T, Koehne S, Riesel A & Kathmann N (2013). Neural correlates of feedback processing in obsessive-compulsive disorder. *J Abnorm Psychol* **122**, 387–396.
- Endrass T, Riesel A, Kathmann N & Buhlmann U (2014). Performance monitoring in obsessive-compulsive disorder and social anxiety disorder. *J Abnorm Psychol* **123**, 705–714.
- Endrass T & Ullsperger M (2014). Specificity of performance monitoring changes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* **46**, 124–138.
- Esposito E, Di Matteo V & Di Giovanni G (2008). Serotonin-dopamine interaction: an overview. In *Progress in Brain Research*, ed. Di Giovanni G, Di Matteo V & Esposito E, Serotonin-Dopamine Interaction: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance, pp. 3–6. Elsevier. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308009011> [Accessed June 22, 2019].
- Esquirol É (1772-1840) A du texte (1838). *Des maladies mentales : considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal*. Available at: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k85089d> [Accessed May 8, 2019].
- Etherton MR, Blaiss CA, Powell CM & Südhof TC (2009). Mouse neurexin-1 α deletion causes correlated electrophysiological and behavioral changes consistent with cognitive impairments. *Proc Natl Acad Sci* **106**, 17998–18003.

- Exner C, Kohl A, Zaudig M, Langs G, Lincoln TM & Rief W (2009). Metacognition and episodic memory in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* **23**, 624–631.
- Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G & Farde L (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **158**, 156–162.
- Fenger MM, Gade A, Adams KH, Hansen ES, Bolwig TG & Knudsen GM (2005). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nord J Psychiatry* **59**, 39–44.
- Fernández-Guasti A, Ulloa RE & Nicolini H (2003). Age differences in the sensitivity to clomipramine in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **166**, 195–201.
- Figeé M, Vink M, de Geus F, Vulink N, Veltman DJ, Westenberg H & Denys D (2011). Dysfunctional Reward Circuitry in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **69**, 867–874.
- Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie M-N, Chanalet S, Robert P & Paquis P (2004). Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. *J Neurosurg* **100**, 1084–1086.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C & Versiani M (2004). Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *J Psychiatr Res* **38**, 403–411.
- Fouche J-P, du Plessis S, Hattingh C, Roos A, Lochner C, Soriano-Mas C, Sato JR, Nakamae T, Nishida S, Kwon JS, Jung WH, Mataix-Cols D, Hoexter MQ, Alonso P, OCD Brain Imaging Consortium, de Wit SJ, Veltman DJ, Stein DJ & van den Heuvel OA (2017). Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: Multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *Br J Psychiatry* **210**, 67–74.
- Frank MJ (2006). Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* **19**, 1120–1136.
- Frazer A & Morilak DA (2005). What should animal models of depression model? *Neurosci Biobehav Rev* **29**, 515–523.
- Funkiewiez A, Ardouin C, Cools R, Krack P, Fraix V, Batir A, Chabardès S, Benabid A-L, Robbins TW & Pollak P (2006). Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Mov Disord* **21**, 1656–1662.
- Fuxe K (1965). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. *Z Für Zellforsch Mikrosk Anat* **65**, 573–596.
- Fvasconcellos UPJL (2015). *English: The main dopaminergic pathways of the human brain: the mesocortical pathway, connecting the ventral tegmental area (VTA) with the frontal cortex; the mesolimbic pathway, connecting the VTA with the nucleus accumbens; the nigrostriatal pathway, connecting the substantia nigra with the dorsal striatum; and the tuberoinfundibular pathway, connecting the hypothalamus with the pituitary.* Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopaminergic_pathways.svg#metadata [Accessed June 20, 2019].
- Gallistel CR, Fairhurst S & Balsam P (2004). The learning curve: Implications of a quantitative analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 13124–13131.
- Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, Leppa V, Ramaswami G, Hartl C, Schork AJ, Appadurai V, Buil A, Werge TM, Liu C, White KP, Horvath S & Geschwind DH (2018). Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* **359**, 693–697.
- Gaudeau-Bosma C, Moulrier V, Allard A-C, Sidhoumi D, Bouaziz N, Braha S, Volle E & Januel D (2013). Effect of Two Weeks of rTMS on Brain Activity in Healthy Subjects During

- an n-Back Task: A Randomized Double Blind Study. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation* **6**, 569–575.
- Gauthier J & Bouchard S (1993). A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory. *Can J Behav Sci Can Sci Comport* **25**, 559–578.
- Ghika J (2008). Paleoneurology: Neurodegenerative diseases are age-related diseases of specific brain regions recently developed by homo sapiens. *Med Hypotheses* **71**, 788–801.
- Gillan CM, Morein-Zamir S, Urcelay GP, Sule A, Voon V, Apergis-Schoute AM, Fineberg NA, Sahakian BJ & Robbins TW (2014). Enhanced Avoidance Habits in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **75**, 631–638.
- Gillan CM, Pappmeyer M, Morein-Zamir S, Sahakian BJ, Fineberg NA, Robbins TW & de Wit S (2011). Disruption in the Balance Between Goal-Directed Behavior and Habit Learning in Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **168**, 718–726.
- Gillan CM & Sahakian BJ (2015). Which Is the Driver, the Obsessions or the Compulsions, in OCD? *Neuropsychopharmacology* **40**, 247–248.
- Gonçalves ÓF, Carvalho S, Leite J, Pocinho F, Relvas J & Fregni F (2011). Obsessive Compulsive Disorder as a functional interhemispheric imbalance at the thalamic level. *Med Hypotheses* **77**, 445–447.
- Goodman WK [b1] (analytic), Price LH (analytic), Rasmussen SA (analytic), Mazure C (analytic), Fleischmann RL (analytic), Hill CL (analytic), Heninger GR (analytic) & Charney DS (analytic) (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale. I: Development, use, and reliability (English). *Arch Gen Psychiatry* **46**, 1006–1011.
- Gottesman II & Gould TD (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* **160**, 636–645.
- Gottesman II & Shields J (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **58**, 199–205.
- Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM & Deisseroth K (2009). Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science* **324**, 354–359.
- Graybiel AM (2000). The basal ganglia. *Curr Biol* **10**, R509–R511.
- Greenberg G, Partridge T, Weiss E & Pisula W (2004). Comparative psychology, a new perspective for the 21st century: Up the spiral staircase. *Dev Psychobiol* **44**, 1–15.
- Greene-Schloesser DM, Van der Zee EA, Sheppard DK, Castillo MR, Gregg KA, Burrow T, Foltz H, Slater M & Bult-Ito A (2011). Predictive validity of a non-induced mouse model of compulsive-like behavior. *Behav Brain Res* **221**, 55–62.
- Greer JM & Capecchi MR (2002). Hoxb8 Is Required for Normal Grooming Behavior in Mice. *Neuron* **33**, 23–34.
- Gross-Isseroff R, Cohen R, Sasson Y, Voet H & Zohar J (2004). Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology* **50**, 200–205.
- Gruner P & Pittenger C (2017). Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience* **345**, 243–255.
- Gu B-M, Park J-Y, Kang D-H, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, Choi C-H, Lee J-M & Kwon JS (2008). Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain* **131**, 155–164.
- Guarnieri DJ, Brayton CE, Richards SM, Maldonado-Aviles J, Trinko JR, Nelson J, Taylor JR, Gourley SL & DiLeone RJ (2012). Gene Profiling Reveals a Role for Stress Hormones in the Molecular and Behavioral Response to Food Restriction. *Biol Psychiatry* **71**, 358–365.

- Güldenpfennig M, Wolmarans DW, du Preez JL, Stein DJ & Harvey BH (2011). Cortico-striatal oxidative status, dopamine turnover and relation with stereotypy in the deer mouse. *Physiol Behav* **103**, 404–411.
- Gürsel DA, Avram M, Sorg C, Brandl F & Koch K (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. *Neurosci Biobehav Rev* **87**, 151–160.
- Haber SN (2011). Neuroanatomy of Reward: A View from the Ventral Striatum. In *Neurobiology of Sensation and Reward*, ed. Gottfried JA, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92777/> [Accessed June 20, 2019].
- Haberstick BC, Smolen A, Williams RB, Bishop GD, Foshee VA, Thornberry TP, Conger R, Siegler IC, Zhang X, Boardman JD, Frajzyngier Z, Stallings MC, Donnellan MB, Halpern CT & Harris KM (2015). Population frequencies of the Triallelic 5HTTLPR in six Ethnically diverse samples from North America, Southeast Asia, and Africa. *Behav Genet* **45**, 255–261.
- Hamilton DA & Brigman JL (2015). Behavioral flexibility in rats and mice: contributions of distinct frontocortical regions. *Genes Brain Behav* **14**, 4–21.
- Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, Leventhal BL & Cook EH (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* **114**, 541–552.
- Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, Contreras-Rodríguez O, Real E, Segalàs C, Blanco-Hinojo L, Menchon JM & Soriano-Mas C (2013). Brain Corticostriatal Systems and the Major Clinical Symptom Dimensions of Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **73**, 321–328.
- Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Torii K, Mimura M & Furukawa TA (2011). Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **187**, 166–173.
- Hasselbalch SG, Hansen ES, Jakobsen TB, Pinborg LH, Lønborg JH & Bolwig TG (2007). Reduced midbrain-pons serotonin transporter binding in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* **115**, 388–394.
- Hatalova H, Radostova D, Pistikova A, Vales K & Stuchlik A (2014). Spatial Reversal Learning in Chronically Sensitized Rats and in Undrugged Sensitized Rats with Dopamine D2-Like Receptor Agonist Quinpirole. *Front Behav Neurosci*; DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00122.
- Haustgen T (2004). À propos du centenaire de la psychasthénie (1903): Les troubles obsessionnels-compulsifs dans la psychiatrie française : revue historique. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* **162**, 427–440.
- Haynes WIA & Mallet L (2012). What is the Role of the Subthalamic Nucleus in Obsessive-Compulsive Disorder? Elements and Insights from Deep Brain Stimulation Studies. In *Deep Brain Stimulation: A New Frontier in Psychiatry*, ed. Denys D, Feenstra M & Schuurman R, pp. 53–60. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-642-30991-5_6 [Accessed June 30, 2019].
- Hazari N, Narayanaswamy JC & Venkatasubramanian G (2019). Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. *Indian J Psychiatry* **61**, S9–S29.
- Heilbronner SR & Hayden BY (2016). Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Bottom-Up View. *Annu Rev Neurosci* **39**, 149–170.

- Hesse S, Müller U, Lincke T, Barthel H, Villmann T, Angermeyer MC, Sabri O & Stengler-Wenzke K (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **140**, 63–72.
- Hesse S, Stengler K, Regenthal R, Patt M, Becker G-A, Franke A, Knüpfer H, Meyer PM, Luthardt J, Jahn I, Lobsien D, Heinke W, Brust P, Hegerl U & Sabri O (2011). The serotonin transporter availability in untreated early-onset and late-onset patients with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* **14**, 606–617.
- Heuvel VD, A O, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HBM, Balkom V, M AJL & Veltman DJ (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* **132**, 853–868.
- Hirschtritt ME, Bloch MH & Mathews CA (2017). Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* **317**, 1358.
- Hodge RD et al. (2018). Conserved cell types with divergent features between human and mouse cortex. *bioRxiv*384826.
- Hollander E, Stein DJ, Saoud JB, DeCaria CM, Cooper TB, Trungold S, Stanley M & Liebowitz MR (1992). Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Res* **42**, 185–188.
- Holtzer R, Yuan J, Verghese J, Mahoney JR, Izzetoglu M & Wang C (2017). Interactions of Subjective and Objective Measures of Fatigue Defined in the Context of Brain Control of Locomotion. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **72**, 417–423.
- Horner AE, Heath CJ, Hvoslef-Eide M, Kent BA, Kim CH, Nilsson SRO, Alsiö J, Oomen CA, Holmes A, Saksida LM & Bussey TJ (2013). The touchscreen operant platform for testing learning and memory in rats and mice. *Nat Protoc* **8**, 1961–1984.
- Hughes C & Graham A (2002). Measuring Executive Functions in Childhood: Problems and Solutions? *Child Adolesc Ment Health* **7**, 131–142.
- Hurtubise JL & Howland JG (2017). Effects of stress on behavioral flexibility in rodents. *Neuroscience* **345**, 176–192.
- Hvoslef-Eide M, Mar AC, Nilsson SRO, Alsiö J, Heath CJ, Saksida LM, Robbins TW & Bussey TJ (2015). The NEWMEDS rodent touchscreen test battery for cognition relevant to schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **232**, 3853–3872.
- Hyman SE (2010). The Diagnosis of Mental Disorders: The Problem of Reification. *Annu Rev Clin Psychol* **6**, 155–179.
- Insel TR (2007). From Animal Models to Model Animals. *Biol Psychiatry* **62**, 1337–1339.
- Insel TR & Young LJ (2001). The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* **2**, 129.
- International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OCGAS) et al. (2018). Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry* **23**, 1181–1188.
- Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH & Holmes A (2016). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*; DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.021.
- Izquierdo A, Wiedholz LM, Millstein RA, Yang RJ, Bussey TJ, Saksida LM & Holmes A (2006). Genetic and dopaminergic modulation of reversal learning in a touchscreen-based operant procedure for mice. *Behav Brain Res* **171**, 181–188.
- Jahanshahi M, Ardouin CMA, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Benabid AL, Pollak P & Limousin-Dowsey P (2000). The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* **123**, 1142–1154.
- Jähnichen B svg: I human sagittal section svg by PJLI bulbar region P by D 10; present image by F derivative work: S (2010). *English: Serotonergic system arising from the raphe*

- nuclei. Modified from Paradiso, Michael A.; Bear, Mark F.; Connors, Barry W. (2007) Neuroscience: exploring the brain, Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins ISBN: 0-7817-6003-8. Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serotonergic_neurons.svg [Accessed June 20, 2019].*
- Janak PH & Tye KM (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature* **517**, 284–292.
- Janet P (1903). *Les obsessions et la psychasthénie*. L'Harmattan, Paris.
- Jang JH, Kim HS, Ha TH, Shin NY, Kang D-H, Choi J-S, Ha K & Kwon JS (2010). Nonverbal memory and organizational dysfunctions are related with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **180**, 93–98.
- Javitt DC, Schoepp D, Kalivas PW, Volkow ND, Zarate C, Merchant K, Bear MF, Umbricht D, Hajos M, Potter WZ & Lee C-M (2011). Translating Glutamate: From Pathophysiology to Treatment. *Sci Transl Med* **3**, 102mr2.
- Jazbec S, Pantelis C, Robbins T, Weickert T, Weinberger DR & Goldberg TE (2007). Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting performance in schizophrenia: Impact of distractors. *Schizophr Res* **89**, 339–349.
- Joel D (2006). The signal attenuation rat model of obsessive-compulsive disorder: a review. *Psychopharmacology (Berl)* **186**, 487–503.
- Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Rada D, Dengler R, Emrich HM, Münte TF & Dietrich DE (2001). Discrepant target detection and action monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **108**, 101–110.
- Jonker FA, Jonker C, Scheltens P & Scherder EJA (2014). The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior. *Rev Neurosci* **26**, 1–11.
- Kalueff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM & Fentress JC (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nat Rev Neurosci* **17**, 45–59.
- Kalueff AV & Tuohimaa P (2004). Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* **64**, 439–448.
- Kang D-H, Jang JH, Han JY, Kim J-H, Jung WH, Choi J-S, Choi C-H & Kwon JS (2013). Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **40**, 340–346.
- Karagiannidis I, Rizzo R, Tarnok Z, Wolanczyk T, Hebebrand J, Nöthen MM, Lehmkuhl G, Farkas L, Nagy P, Barta C, Szymanska U, Panteloglou G, Miranda DM, Feng Y, Sandor P, Barr C, TSGeneSEE & Paschou P (2012). Replication of association between a SLITRK1 haplotype and Tourette Syndrome in a large sample of families. *Mol Psychiatry* **17**, 665–668.
- Kariuki-Nyuthe C, Gomez-Mancilla B & Stein D (2014). Obsessive compulsive disorder and the glutamatergic system. *Curr Opin Psychiatry* **27**, 32–37.
- Kas MJH, Krishnan V, Gould TD, Collier DA, Olivier B, Lesch K-P, Domenici E, Fuchs E, Gross C & Castrén E (2011). Advances in multidisciplinary and cross-species approaches to examine the neurobiology of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* **21**, 532–544.
- Kashyap H, Kumar JK, Kandavel T & Reddy YCJ (2013). Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: Are executive functions the key deficit? *Compr Psychiatry* **54**, 533–540.
- Katayama K, Yamada K, Ornthanalai VG, Inoue T, Ota M, Murphy NP & Aruga J (2010). Slitrk1-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities. *Mol Psychiatry* **15**, 177–184.

- Katrin Kuelz A, Riemann D, Halsband U, Vielhaber K, Unterrainer J, Kordon A & Voderholzer U (2006). Neuropsychological Impairment in Obsessive-Compulsive Disorder—Improvement Over the Course of Cognitive Behavioral Treatment. *J Clin Exp Neuropsychol* **28**, 1273–1287.
- Kim C, Cilles SE, Johnson NF & Gold BT (2012). Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: A Meta-Analysis. *Hum Brain Mapp* **33**, 130–142.
- Kim C-H, Koo M-S, Cheon K-A, Ryu Y-H, Lee J-D & Lee H-S (2003a). Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**, 1637–1643.
- Kim HW, Kang JI, Namkoong K, Jhung K, Ha RY & Kim SJ (2015a). Further evidence of a dissociation between decision-making under ambiguity and decision-making under risk in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* **176**, 118–124.
- Kim M-S, Kang S-S, Youn T, Kang D-H, Kim J-J & Kwon JS (2003b). Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **123**, 109–123.
- Kim M-S, Kim YY, Yoo SY & Kwon JS (2007). Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* **24**, 22–31.
- Kim S-G, Jung WH, Kim SN, Jang JH & Kwon JS (2015b). Alterations of Gray and White Matter Networks in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Multimodal Fusion Analysis of Structural MRI and DTI Using mCCA+jICA. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0127118.
- Kirlic N, Young J & Aupperle RL (2017). Animal to human translational paradigms relevant for approach avoidance conflict decision making. *Behav Res Ther* **96**, 14–29.
- Kıvrıkcık BB, Yener GG, Alptekin K & Aydın H (2003). Event-related potentials and neuropsychological tests in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **27**, 601–606.
- Klawohn J, Riesel A, Grützmann R, Kathmann N & Endrass T (2014). Performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: A temporo-spatial principal component analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* **14**, 983–995.
- Koch J & Exner C (2015). Selective attention deficits in obsessive-compulsive disorder: The role of metacognitive processes. *Psychiatry Res* **225**, 550–555.
- Kohl S, Gruendler TOJ, Huys D, Sildatke E, Dembek TA, Hellmich M, Vorderwulbecke M, Timmermann L, Ahmari SE, Klosterkoetter J, Jessen F, Sturm V, Visser-Vandewalle V & Kuhn J (2015). Effects of deep brain stimulation on prepulse inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* **5**, e675.
- Kohli A, Rana DK, Gupta N & Kulhara P (2015). Neuropsychological Assessment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Indian J Psychol Med* **37**, 205–211.
- Kohlrausch FB, Giori IG, Melo-Felippe FB, Vieira-Fonseca T, Velarde LGC, de Salles Andrade JB & Fontenelle LF (2016). Association of GRIN2B gene polymorphism and Obsessive Compulsive disorder and symptom dimensions: A pilot study. *Psychiatry Res* **243**, 152–155.
- de Koning PP, Figeet M, Endert E, van den Munckhof P, Schuurman PR, Storsum JG, Denys D & Fliers E (2016). Rapid effects of deep brain stimulation reactivation on symptoms and neuroendocrine parameters in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* **6**, e722.
- Koo M-S, Kim E-J, Roh D & Kim C-H (2010). Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* **10**, 275–290.

- Korff S, J. Stein D & H. Harvey B (2008). Stereotypic behaviour in the deer mouse: Pharmacological validation and relevance for obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32**, 348–355.
- Korff S, Stein DJ & Harvey BH (2009). Cortico-striatal cyclic AMP-phosphodiesterase-4 signalling and stereotypy in the deer mouse: attenuation after chronic fluoxetine treatment. *Pharmacol Biochem Behav* **92**, 514–520.
- Kraepelin E (1899). *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig : J. A. Barth. Available at: <http://archive.org/details/psychiatrieeinle02krae> [Accessed July 15, 2018].
- van Kuyck K, Brak K, Das J, Rizopoulos D & Nuttin B (2008). Comparative study of the effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens, the mediodorsal thalamic nucleus and the bed nucleus of the stria terminalis in rats with schedule-induced polydipsia. *Brain Res* **1201**, 93–99.
- Kwon S-K, Woo J, Kim S-Y, Kim H & Kim E (2010). Trans-synaptic Adhesions between Netrin-G Ligand-3 (NGL-3) and Receptor Tyrosine Phosphatases LAR, Protein-tyrosine Phosphatase δ (PTP δ), and PTP σ via Specific Domains Regulate Excitatory Synapse Formation. *J Biol Chem* **285**, 13966–13978.
- Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, Draganski B, Ashburner J & Frackowiak R (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage* **60**, 83–94.
- Lapiz-Bluhm MDS, Soto-Pina AE, Hensler JG & Morilak DA (2009). Chronic intermittent cold stress and serotonin depletion induce deficits of reversal learning in an attentional set-shifting test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **202**, 329–341.
- Laubach M, Amarante LM, Swanson K & White SR (2018). What, If Anything, Is Rodent Prefrontal Cortex? *eNeuro*; DOI: 10.1523/ENEURO.0315-18.2018.
- Le Jeune F et al. (2010). Decrease of Prefrontal Metabolism After Subthalamic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry* **68**, 1016–1022.
- Leckman JF, Goodman WK, Anderson GM, Riddle MA, Chappell PB, McSwiggan-Hardin MT, McDougle CJ, Scahill LD, Ort SI, Pauls DL, Cohen DJ & Price LH (1995). Cerebrospinal Fluid Biogenic Amines in Obsessive Compulsive Disorder, Tourette's Syndrome, and Healthy Controls. *Neuropsychopharmacology* **12**, 73.
- Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ & Pauls DL (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **154**, 911–917.
- Lee SW, Shimojo S & O'Doherty JP (2014). Neural Computations Underlying Arbitration between Model-Based and Model-free Learning. *Neuron* **81**, 687–699.
- de Leeuw AS & Westenberg HGM (2008). Hypersensitivity of 5-HT₂ receptors in OCD patients. *J Psychiatr Res* **42**, 894–901.
- Leh SE, Petrides M & Strafella AP (2010). The Neural Circuitry of Executive Functions in Healthy Subjects and Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology* **35**, 70–85.
- Lei H, Lai J, Sun X, Xu Q & Feng G (2019). Lateral orbitofrontal dysfunction in the Sapap3 knockout mouse model of obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN* **44**, 120–131.
- Le-Niculescu H, Balaraman Y, Patel S, Tan J, Sidhu K, Jerome RE, Edenberg HJ, Kuczenski R, Geyer MA, Nurnberger JI, Faraone SV, Tsuang MT & Niculescu AB (2007). Towards understanding the schizophrenia code: An expanded convergent functional genomics approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **144B**, 129–158.
- Lennertz L, Rampacher F, Vogeley A, Schulze-Rauschenbach S, Pukrop R, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Maier W, Falkai P & Wagner M (2012). Antisaccade performance in

- patients with obsessive–compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **262**, 625–634.
- Leuchter AF, Hunter AM, Krantz DE & Cook IA (2014). Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* **16**, 525–537.
- Lewis A (1936). Problems of Obsessional Illness. *Proc R Soc Med* **29**, 325–336.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED & Tranel D (2012). *Neuropsychological assessment, 5th ed.* Oxford University Press, New York, NY, US.
- Li B, Sun J-H, Li T & Yang Y-C (2012). Neuropsychological study of patients with obsessive-compulsive disorder and their parents in China: searching for potential endophenotypes. *Neurosci Bull* **28**, 475–482.
- Li X-H, Wang J-Y, Gao G, Chang J-Y, Woodward DJ & Luo F (2010). High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Restores Neural and Behavioral Functions During Reaction Time Task in a Rat Model of Parkinson’s Disease. *J Neurosci Res* **88**, 1510–1521.
- Logue SF & Gould TJ (2014). The Neural and Genetic Basis of Executive Function: Attention, Cognitive Flexibility, and Response Inhibition. *Pharmacol Biochem Behav* **0**, 45–54.
- Lynch CB (1980). Response to Divergent Selection for Nesting Behavior in MUS MUSCULUS. *Genetics* **96**, 757–765.
- MacCorquodale K & Meehl PE (1948). On a distinction between hypothetical constructs and intervening variables. *Psychol Rev* **55**, 95–107.
- Macdonald AN, Goines KB, Novacek DM & Walker EF (2016). Prefrontal mechanisms of comorbidity from a transdiagnostic and ontogenic perspective. *Dev Psychopathol* **28**, 1147–1175.
- Mackinnon A & Mulligan R (2005). Estimation de l’intelligence prémorbide chez les francophones. *L’Encéphale* **31**, 31–43.
- Maher B (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* **456**, 18–21.
- Mak ADP, Lau DTY, Chan AKW, So SHW, Leung O, Wong SLY, Lam L, Leung CM & Lee S (2018). Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Sci Rep*; DOI: 10.1038/s41598-018-20295-3.
- Mallet L et al. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *N Engl J Med* **359**, 2121–2134.
- Mallet L, Mesnage V, Houeto J-L, Pelissolo A, Yelnik J, Béhar C, Gargiulo M, Welter M-L, Bonnet A-M, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire J-F & Agid Y (2002). Compulsions, Parkinson’s disease, and stimulation. *The Lancet* **360**, 1302–1304.
- Manning EE, Dombrovski AY, Torregrossa MM & Ahmari SE (2018). Impaired instrumental reversal learning is associated with increased medial prefrontal cortex activity in Sapap3 knockout mouse model of compulsive behavior. *Neuropsychopharmacology*; DOI: 10.1038/s41386-018-0307-2.
- Manning EE, Wang AY, Saikali LM, Winner A & Ahmari SE (2019). Disruption of prepulse inhibition is associated with severity of compulsive behavior and nucleus accumbens dopamine system changes in Sapap3 knockout mice. *bioRxiv*694935.
- Marazziti D, Hollander E, Lensi P, Ravagli S & Cassano GB (1992). Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **42**, 41–51.
- Marazziti D, Mucci F & Fontenelle LF (2018). Immune system and obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* **93**, 39–44.

- Marazziti D, Rossi A, Gemignani A, Giannaccini G, Pfanner C, Milanfranchi A, Presta S, Lucacchini A & Cassano GB (1996). Decreased Platelet 3H-Paroxetine Binding in Obsessive-Compulsive Patients. *Neuropsychobiology* **34**, 184–187.
- Marek S & Dosenbach NUF (2018). The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin Neurosci* **20**, 133–140.
- Marinova Z, Chuang D-M & Fineberg N (2017). Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Neuropharmacol* **15**, 977–995.
- Maron E, Nutt D & Shlik J (2012). Neuroimaging of Serotonin System in Anxiety Disorders. *Curr Pharm Des* **18**, 5699–5708.
- Maroteaux G, Arefin TM, Harsan L-A, Darcq E, Ben Hamida S & Kieffer BL (2018). Lack of anticipatory behavior in Gpr88 knockout mice showed by automatized home cage phenotyping. *Genes Brain Behave* **12**, 12473.
- Martin DM, Skidmore JM, Philips ST, Vieira C, Gage PJ, Condie BG, Raphael Y, Martinez S & Camper SA (2004). PITX2 is required for normal development of neurons in the mouse subthalamic nucleus and midbrain. *Dev Biol* **267**, 93–108.
- Mataix-Cols D (2006). Deconstructing obsessive-compulsive disorder: a multidimensional perspective. *Curr Opin Psychiatry* **19**, 84–89.
- Mataix-Cols D, Alonso P, Hernández R, Deckersbach T, Savage CR, Menchón JM & Vallejo J (2003). Relation of neurological soft signs to nonverbal memory performance in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* **25**, 842–851.
- Mataix-Cols D, do Rosario-Campos MC & Leckman JF (2005). A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **162**, 228–238.
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A & Phillips ML (2004). Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 564–576.
- Mathews CA, Badner JA, Andresen JM, Sheppard B, Himle JA, Grant JE, Williams KA, Chavira DA, Azzam A, Schwartz M, Reus VI, Kim SW, Cook EH & Hanna GL (2012). Genomewide Linkage Analysis of Obsessive Compulsive Disorder Implicates Chromosome 1p36. *Biol Psychiatry* **72**, 629–636.
- Matsumoto R, Ichise M, Ito H, Ando T, Takahashi H, Ikoma Y, Kosaka J, Arakawa R, Fujimura Y, Ota M, Takano A, Fukui K, Nakayama K & Suhara T (2010). Reduced serotonin transporter binding in the insular cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: A [¹¹C]DASB PET study. *NeuroImage* **49**, 121–126.
- Mattheisen M et al. (2015). Genome-Wide Association Study in Obsessive-Compulsive Disorder: Results from the OCGAS. *Mol Psychiatry* **20**, 337–344.
- Matthews K, Christmas D, Swan J & Sorrell E (2005). Animal models of depression: navigating through the clinical fog. *Neurosci Biobehav Rev* **29**, 503–513.
- McKinney WT (1984). Animal models of depression: an overview. *Psychiatr Dev* **2**, 77–96.
- McTeague LM, Huemer J, Carreon DM, Jiang Y, Eickhoff SB & Etkin A (2017). Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Cognitive Control Across Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry* **174**, 676–685.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ & Bullmore ET (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* **32**, 525–549.
- Meyer-Lindenberg A & Weinberger DR (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* **7**, 818.
- Mian MK, Campos M, Sheth SA & Eskandar EN (2010). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. *Neurosurg Focus* **29**, E10.

- Millet B, Kochman F, Gallarda T, Krebs MO, Demonfaucon F, Barrot I, Bourdel MC, Olié JP, Loo H & Hantouche EG (2004). Phenomenological and comorbid features associated in obsessive-compulsive disorder: influence of age of onset. *J Affect Disord* **79**, 241–246.
- Mills KA, Markun LC, Luciano MS, Rizk R, Allen IE, Racine CA, Starr PA, Alberts JL & Ostrem JL (2015). Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on dual-task cognitive and motor performance in isolated dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **86**, 404–409.
- Mintzopoulos D, Gillis TE, Robertson HR, Dalia T, Feng G, Rauch SL & Kaufman MJ (2016). Striatal magnetic resonance spectroscopy abnormalities in young adult SAPAP3 knockout mice. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **1**, 39–48.
- Miquel M, Nicola SM, Gil-Miravet I, Guarque-Chabrera J & Sanchez-Hernandez A (2019). A Working Hypothesis for the Role of the Cerebellum in Impulsivity and Compulsivity. *Front Behav Neurosci*; DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00099.
- Mishra J & Gazzaley A (2016). Cross-species Approaches to Cognitive Neuroplasticity Research. *NeuroImage* **131**, 4–12.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M & Caron MG (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev* **78**, 189–225.
- Monsell S (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci* **7**, 134–140.
- Morein-Zamir S, Craig KJ, Ersche KD, Abbott S, Muller U, Fineberg NA, Bullmore ET, Sahakian BJ & Robbins TW (2010a). Impaired visuospatial associative memory and attention in obsessive compulsive disorder but no evidence for differential dopaminergic modulation. *Psychopharmacology (Berl)* **212**, 357–367.
- Morein-Zamir S, Fineberg NA, Robbins TW & Sahakian BJ (2010b). Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: extending the endophenotype? *Psychol Med* **40**, 263–272.
- Morein-Zamir S, Pappmeyer M, Gillan CM, Crockett MJ, Fineberg NA, Sahakian BJ & Robbins TW (2013a). Punishment promotes response control deficits in obsessive-compulsive disorder: evidence from a motivational go/no-go task. *Psychol Med* **43**, 391–400.
- Morein-Zamir S, Pappmeyer M, Pertusa A, Chamberlain SR, Fineberg NA, Sahakian BJ, Mataix-Cols D & Robbins TW (2013b). The profile of executive function in OCD hoarders and hoarding disorder. *Psychiatry Res*; DOI: 10.1016/j.psychres.2013.12.026.
- Moritz S, Hübner M & Kluwe R (2004). Task switching and backward inhibition in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* **26**, 677–683.
- Moritz S, Kloss M & Jelinek L (2010). Negative priming (cognitive inhibition) in obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Behav Ther Exp Psychiatry* **41**, 1–5.
- Morris LS, Kundu P, Dowell N, Mechelmans DJ, Favre P, Irvine MA, Robbins TW, Daw N, Bullmore ET, Harrison NA & Voon V (2016). Fronto-striatal organization: Defining functional and microstructural substrates of behavioural flexibility. *Cortex* **74**, 118–133.
- Morrison SE & Salzman CD (2010). Re-valuing the amygdala. *Curr Opin Neurobiol* **20**, 221–230.
- Mowrer OH (1960). *Learning theory and behavior*. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ, US.
- Mulders AEP, Plantinga BR, Schruers K, Duits A, Janssen MLF, Ackermans L, Leentjens AFG, Jahanshahi A & Temel Y (2016). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Neuroanatomical and pathophysiological considerations. *Eur Neuropsychopharmacol* **26**, 1909–1919.
- Mullette-Gillman OA, Leong RLF & Kurnianingsih YA (2015). Cognitive Fatigue Destabilizes Economic Decision Making Preferences and Strategies. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0132022.

- Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Isomura K, Nakagawa A & Kanba S (2013). Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **40**, 160–166.
- Muris P, Merckelbach H & Clavan M (1997). Abnormal and normal compulsions. *Behav Res Ther* **35**, 249–252.
- Murphy DL, Fox MA, Timpano KR, Moya P, Ren-Patterson R, Andrews AM, Holmes A, Lesch K-P & Wendland JR (2008). How the Serotonin Story is Being Rewritten By New Gene-Based Discoveries Principally Related to SLC6A4, the Serotonin Transporter Gene, Which Functions To Influence All Cellular Serotonin Systems. *Neuropharmacology* **55**, 932–960.
- Murphy F, Smith K, Cowen P, Robbins T & Sahakian B (2002). The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* **163**, 42–53.
- Nagarajan N, Jones BW, West PJ, Marc RE & Capecchi MR (2018). Corticostriatal circuit defects in Hoxb8 mutant mice. *Mol Psychiatry* **23**, 1–10.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O & Kanba S (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**, 901–910.
- Nakao T, Okada K & Kanba S (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci* **68**, 587–605.
- Nambu A, Tokuno H & Takada M (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neurosci Res* **43**, 111–117.
- Neale MC, Walters EE, Eaves LJ, Maes HH & Kendler KS (1994). Multivariate genetic analysis of twin-family data on fears: Mx models. *Behav Genet* **24**, 119–139.
- Nedeljkovic M [b1] (analytic), Kyrios M [b1] (analytic), Moulding R [b2] (analytic), Doron G [b3] (analytic), Wainwright K [b4] (analytic), Pantelis C [b5] (analytic), Purcell R [b6] (analytic) & Maruff P [b7] (analytic) (2009). Differences in neuropsychological performance between subtypes of obsessive—compulsive disorder (English). *Aust NZ J Psychiatr* **43**, 216–226.
- Neely C, Lane C, Torres J & Flinn J (2018). The Effect of Gentle Handling on Depressive-Like Behavior in Adult Male Mice: Considerations for Human and Rodent Interactions in the Laboratory. *Behav Neurol*; DOI: 10.1155/2018/2976014.
- Nei M & Glazko GV (2002). The Wilhelmine E. Key 2001 Invitational Lecture. Estimation of Divergence Times for a Few Mammalian and Several Primate Species. *J Hered* **93**, 157–164.
- Nestler EJ & Hyman SE (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* **13**, 1161–1169.
- Nielen MMA & Den Boer JA (2003). Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychol Med* **33**, 917–925.
- Nielen MMA, Veltman DJ, de Jong R, Mulder G & den Boer JA (2002). Decision making performance in obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* **69**, 257–260.
- Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC & Carter CS (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci* **12**, 241–268.

- Nieoullon A, Canolle B, Masméjean F, Guillet B, Pisano P & Lortet S (2006). The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? *J Neurochem* **98**, 1007–1018.
- Nithianantharajah J, Komiyama NH, McKechnie A, Johnstone M, Blackwood DH, Clair DS, Emes RD, Lagemaat LN van de, Saksida LM, Bussey TJ & Grant SGN (2013). Synaptic scaffold evolution generated components of vertebrate cognitive complexity. *Nat Neurosci* **16**, 16–24.
- Njung'e K & Handley SL (1991). Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* **38**, 63–67.
- Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J & Rubia K (2016). Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **73**, 815–825.
- O'Dell LE & Parsons LH (2004). Serotonin1B Receptors in the Ventral Tegmental Area Modulate Cocaine-Induced Increases in Nucleus Accumbens Dopamine Levels. *J Pharmacol Exp Ther* **311**, 711–719.
- Oldfield RC (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97–113.
- Olley A, Malhi G & Sachdev P (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: A selective review. *J Affect Disord* **104**, 15–23.
- Olver JS, O'Keefe G, Jones GR, Burrows GD, Tochon-Danguy HJ, Ackermann U, Scott A & Norman TR (2009). Dopamine D1 receptor binding in the striatum of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* **114**, 321–326.
- Omori IM, Murata Y, Yamanishi T, Nakaaki S, Akechi T, Mikuni M & Furukawa TA (2007). The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive-compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *J Psychiatr Res* **41**, 776–784.
- OMS (2001). Rapport sur la santé dans le monde. Available at: https://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/fr/ [Accessed July 19, 2019].
- Otto MW (1992). Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* **15**, 825–848.
- Ozomaro U, Cai G, Kajiwara Y, Yoon S, Makarov V, Delorme R, Betancur C, Ruhrmann S, Falkai P, Grabe HJ, Maier W, Wagner M, Lennertz L, Moessner R, Murphy DL, Buxbaum JD, Züchner S & Grice DE (2013). Characterization of SLITRK1 Variation in Obsessive-Compulsive Disorder. *PLoS ONE* **8**, e70376.
- Packer AM, Roska B & Häusser M (2013). Targeting neurons and photons for optogenetics. *Nat Neurosci* **16**, 805–815.
- Parent A & Hazrati L-N (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* **20**, 91–127.
- Parent A & Hazrati L-N (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* **20**, 128–154.
- Patton JH, Stanford MS & Barratt ES (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* **51**, 768–774.
- Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL & Geller DA (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci* **15**, 410–424.
- Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S & Leckman JF (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **152**, 76–84.

- Pavlov IP (1927). *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford Univ. Press, Oxford, England.
- Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, Lascola CD, Fu Z & Feng G (2011). Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature* **472**, 437–442.
- Peghini P, Janzen J & Stoffel W (1997). Glutamate transporter EAAC-1-deficient mice develop dicarboxylic aminoaciduria and behavioral abnormalities but no neurodegeneration. *EMBO J* **16**, 3822–3832.
- Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M & Gastó C (2005). Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **133**, 81–90.
- Penadés R, Catalán R, Rubia K, Andrés S, Salamero M & Gastó C (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* **22**, 404–410.
- Peñagarikano O, Abrahams BS, Herman EI, Winden KD, Gdalyahu A, Dong H, Sonnenblick LI, Gruver R, Almajano J, Bragin A, Golshani P, Trachtenberg JT, Peles E & Geschwind DH (2011). Absence of CNTNAP2 Leads to Epilepsy, Neuronal Migration Abnormalities, and Core Autism-Related Deficits. *Cell* **147**, 235–246.
- Penney JB & Young AB (1983). Speculations on the Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders. *Annu Rev Neurosci* **6**, 73–94.
- Perani D, Garibotto V, Gorini A, Moresco RM, Henin M, Panzacchi A, Matarrese M, Carpinelli A, Bellodi L & Fazio F (2008). In vivo PET study of 5HT2A serotonin and D2 dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage* **42**, 306–314.
- Péron J, Frühholz S, Vérin M & Grandjean D (2013). Subthalamic nucleus: A key structure for emotional component synchronization in humans. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 358–373.
- Perry W, Minassian A, Paulus MP, Young JW, Kincaid MJ, Ferguson EJ, Henry BL, Zhuang X, Masten VL, Sharp RF & Geyer MA (2009). A Reverse-Translational Study of Dysfunctional Exploration in Psychiatric Disorders: From Mice to Men. *Arch Gen Psychiatry* **66**, 1072.
- Peters SK, Dunlop K & Downar J (2016). Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci*; DOI: 10.3389/fnsys.2016.00104.
- Piallat B, Polosan M, Fraix V, Goetz L, David O, Fenoy A, Torres N, Quesada J-L, Seigneuret E, Pollak P, Krack P, Bougerol T, Benabid AL & Chabardès S (2011). Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann Neurol* **69**, 793–802.
- Pinhal CM, van den Boom BJG, Santana-Kragelund F, Fellinger L, Bech P, Hamelink R, Feng G, Willuhn I, Feenstra MGP & Denys D (2018). Differential Effects of Deep Brain Stimulation of the Internal Capsule and the Striatum on Excessive Grooming in Sapap3 Mutant Mice. *Biol Psychiatry* **84**, 917–925.
- Piras F, Piras F, Caltagirone C & Spalletta G (2013). Brain circuitries of obsessive compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 2856–2877.
- Pitman RK (1987). A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Compr Psychiatry* **28**, 334–343.
- Pittenger C (2015). Glutamatergic agents for OCD and related disorders. *Curr Treat Options Psychiatry* **2**, 271–283.
- van der Plasse G & Feenstra MGP (2008). Serial reversal learning and acute tryptophan depletion. *Behav Brain Res* **186**, 23–31.
- Pogarell O, Hamann C, Pöpperl G, Juckel G, Choukèr M, Zaudig M, Riedel M, Möller H-J, Hegerl U & Tatsch K (2003). Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **54**, 1406–1413.

- Polosan M, Droux F, Kibleur A, Chabardes S, Bougerol T, David O, Krack P & Voon V (2019). Affective modulation of the associative-limbic subthalamic nucleus: deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* **9**, 73.
- Povinelli DJ, Bering JM & Giambrone S (2000). Toward a Science of Other Minds: Escaping the Argument by Analogy. *Cogn Sci* **24**, 509–541.
- Powell SB, Newman HA, Pendergast JF & Lewis MH (1999). A rodent model of spontaneous stereotypy: Initial characterization of developmental, environmental and neurobiological factors. *Physiol Behav* **66**, 355–363.
- Presti MF & Lewis MH (2005). Striatal opioid peptide content in an animal model of spontaneous stereotypic behavior. *Behav Brain Res* **157**, 363–368.
- Proenca CC, Gao KP, Shmelkov SV, Rafii S & Lee FS (2011). Slitrks as emerging candidate genes involved in neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci* **34**, 143–153.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M & Pantelis C (1998). Cognitive Deficits in Obsessive-Compulsive Disorder on Tests of Frontal-Striatal Function. *Biol Psychiatry* **43**, 348–357.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M & Pantelis C (1998). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: A comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 415–423.
- Pushkarskaya H, Tolin D, Ruderman L, Kirshenbaum A, Kelly JM, Pittenger C & Levy I (2015). Decision-making under uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* **69**, 166–173.
- Rachman S (1998). A cognitive theory of obsessions: elaborations. *Behav Res Ther* **36**, 385–401.
- Rachman S (2002). A cognitive theory of compulsive checking. *Behav Res Ther* **40**, 625–639.
- Rachman SJ (1981). *Unwanted Intrusive Cognitions*. Pergamon.
- Radua J & Mataix-Cols D (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **195**, 393–402.
- Ragland JD, Cools R, Frank M, Pizzagalli DA, Preston A, Ranganath C & Wagner AD (2009). CNTRICS Final Task Selection: Long-Term Memory. *Schizophr Bull* **35**, 197–212.
- Rajender G, Bhatia MS, Kanwal K, Malhotra S, Singh TB & Chaudhary D (2011). Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls: Neurocognitive endophenotypes in OCD. *Acta Psychiatr Scand* **124**, 152–161.
- Rampacher F, Lennertz L, Vogeley A, Schulze-Rauschenbach S, Kathmann N, Falkai P & Wagner M (2010). Evidence for specific cognitive deficits in visual information processing in patients with OCD compared to patients with unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **34**, 984–991.
- Randrup A & Munkvad I (1967). Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. *Psychopharmacologia* **11**, 300–310.
- Rao NP, Reddy YCJ, Kumar KJ, Kandavel T & Chandrashekar CR (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32**, 1574–1579.
- Rasetti R & Weinberger DR (2011). Intermediate phenotypes in psychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev* **21**, 340–348.
- Reimold M, Smolka MN, Zimmer A, Batra A, Knobel A, Solbach C, Mundt A, Smolczyk HU, Goldman D, Mann K, Reischl G, Machulla H-J, Bares R & Heinz A (2007). Reduced availability of serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder correlates with symptom severity – a [11C]DASB PET study. *J Neural Transm* **114**, 1603–1609.
- Reitan RM & Wolfson D (1994). A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychol Rev* **4**, 161–198.

- Remijnse P, Marjan M, Balkom A & et al (2006). REduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **63**, 1225–1236.
- Remijnse PL, van den Heuvel OA, Nielen MMA, Vriend C, Hendriks G-J, Hoogendijk WJG, Uylings HBM & Veltman DJ (2013). Cognitive Inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Major Depression Is Associated with Distinct Neural Correlates. *PLoS ONE* **8**, e59600.
- Remijnse PL, Nielen MMA, van Balkom AJLM, Hendriks G-J, Hoogendijk WJ, Uylings HBM & Veltman DJ (2009). Differential frontal–striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive–compulsive disorder. *Psychol Med* **39**, 1503.
- Rommelink E, Smit AB, Verhage M & Loos M (2016). Measuring discrimination- and reversal learning in mouse models within 4 days and without prior food deprivation. *Learn Mem* **23**, 660–667.
- Riesel A, Endrass T, Auerbach LA & Kathmann N (2015). Overactive Performance Monitoring as an Endophenotype for Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From a Treatment Study. *Am J Psychiatry* **172**, 665–673.
- Rigoli F, Ewbank M, Dalgleish T & Calder A (2016). Threat visibility modulates the defensive brain circuit underlying fear and anxiety. *Neurosci Lett* **612**, 7–13.
- Robbins TW (2017). Cross-species studies of cognition relevant to drug discovery: a translational approach. *Br J Pharmacol* **174**, 3191–3199.
- da Rocha FF, Correa H & Teixeira AL (2008). Obsessive–compulsive disorder and immunology: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32**, 1139–1146.
- Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ & Robbins TW (2000). Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. *J Cogn Neurosci* **12**, 142–162.
- Roh KS, Shin MS, Kim M-S, Ha T-H, Shin Y-W, Lee KJ & Kwon JS (2005). Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: A naturalistic study. *Psychiatry Clin Neurosci* **59**, 539–545.
- Rosario-Campos MC do, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC & Pauls DL (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **136B**, 92–97.
- do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado H da S, Sada P, Zamignani D & Miguel EC (2001). Adults With Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **158**, 1899–1903.
- Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G, Mitchell P, Lucki I, Malberg JE, Grauer S, Brennan J, Cryan JF, Sukoff Rizzo SJ, Dunlop J, Barrett JE & Marquis KL (2007). Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 in rodents. *Psychopharmacology (Berl)* **192**, 159–170.
- Ross J, Badner J, Garrido H, Sheppard B, Chavira D, Grados M, Woo JM, Doo P, Umaña P, Fournier E, Murray SS & Mathews CA (2011). Genomewide Linkage Analysis in Costa Rican Families Implicates Chromosome 15q14 as a Candidate Region for OCD. *Hum Genet* **130**, 795–805.
- Rotge JY, Aouizerate B, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P & Guehl D (2010). The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience* **165**, 408–417.
- Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P & Aouizerate B (2008). Provocation of obsessive–compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci JPN* **33**, 405.

- Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P & Aouizerate B (2009a). Meta-Analysis of Brain Volume Changes in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **65**, 75–83.
- Rotge J-Y, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Aouizerate B & Burbaud P (2009b). Gray Matter Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder: An Anatomic Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* **35**, 686–691.
- Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD & Mamourian AC (2007). Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging of Response Inhibition in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **62**, 901–909.
- Rubí B & Maechler P (2010). Minireview: New Roles for Peripheral Dopamine on Metabolic Control and Tumor Growth: Let's Seek the Balance. *Endocrinology* **151**, 5570–5581.
- Ruchsov M, Reuter K, Hermle L, Ebert D, Kiefer M & Falkenstein M (2007). Executive control in obsessive-compulsive disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *J Neural Transm* **114**, 1595–1601.
- Salkovskis PM (1985). Obsessional-compulsive problems: A cognitive-behavioural analysis. *Behav Res Ther* **23**, 571–583.
- Salkovskis PM & Harrison J (1984). Abnormal and normal obsessions—A replication. *Behav Res Ther* **22**, 549–552.
- Salkovskis PM, Wroe AL, Gledhill A, Morrison N, Forrester E, Richards C, Reynolds M & Thorpe S (2000). Responsibility attitudes and interpretations are characteristic of obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther* **38**, 347–372.
- Sallee FR, Richman H, Beach K, Sethuraman G & Nesbitt L (1996). Platelet Serotonin Transporter in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder or Tourette's Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **35**, 1647–1656.
- Sanislow CA, Ferrante M, Pacheco J, Rudorfer MV & Morris SE (2019). Advancing Translational Research Using NIMH Research Domain Criteria and Computational Methods. *Neuron* **101**, 779–782.
- Sarter M (2004). Animal cognition: defining the issues. *Neurosci Biobehav Rev* **28**, 645–650.
- Sarter M & Berntson GG (1999). Tapping artificially into natural talents. *Trends Neurosci* **22**, 300–301.
- Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ & Frackowiak RSJ (1991). Obsessional slowness: functional studies with positron emission tomography. *Brain* **114**, 2191–2202.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM & Baxter LR (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **173**, 26–37.
- Saxena S & Rauch SL (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* **23**, 563–586.
- Scannevin RH & Huganir RL (2000). Postsynaptic organisation and regulation of excitatory synapses. *Nat Rev Neurosci* **1**, 133.
- Schnell SA, Staines WA & Wessendorf MW (1999). Reduction of Lipofuscin-like Autofluorescence in Fluorescently Labeled Tissue. *J Histochem Cytochem* **47**, 719–730.
- Scott WA (1962). Cognitive Complexity and Cognitive Flexibility. *Sociometry* **25**, 405–414.
- Segalàs C, Alonso P, Labad J, Jaurrieta N, Real E, Jiménez S, Menchón JM & Vallejo J (2008). Verbal and nonverbal memory processing in patients with obsessive-compulsive disorder: Its relationship to clinical variables. *Neuropsychology* **22**, 262–272.
- Shanahan NA, Holick KA, Masten VL, Waeber C, Ansorge M, Gingrich JA, Geyer MA, Hen R & Dulawa SC (2009). Chronic reductions in serotonin transporter function prevent 5-HT1B-induced behavioral effects in mice. *Biol Psychiatry* **65**, 401–408.
- Shanahan NA, Velez LP, Masten VL & Dulawa SC (2011). Essential role for orbitofrontal 5-HT1B receptors in OCD-like behavior and SRI response in mice. *Biol Psychiatry* **70**, 1039–1048.

- Shao Z, Janse E, Visser K & Meyer AS (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Lang Sci* **5**, 772.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R & Dunbar GC (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* **59**, 22–33.
- Shin NY, Lee TY, Kim E & Kwon JS (2013). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* **44**, 1121–1130.
- Shmelkov SV, Hormigo A, Jing D, Proenca CC, Bath KG, Milde T, Shmelkov E, Kushner JS, Baljevic M, Dincheva I, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Yancopoulos GD, Ninan I, Lee FS & Rafii S (2010). Slitrk5 deficiency impairs corticostriatal circuitry and leads to obsessive-compulsive-like behaviors in mice. *Nat Med* **16**, 598–602.
- Shugart YY et al. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry* **11**, 763.
- Shugart YY et al. (2009). A family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder in 378 families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **150B**, 886–892.
- Simon D, Adler N, Kaufmann C & Kathmann N (2014). Amygdala hyperactivation during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder and its modulation by distraction. *NeuroImage Clin* **4**, 549–557.
- Simpson HB, Lombardo I, Slifstein M, Huang HY, Hwang D-R, Abi-Dargham A, Liebowitz MR & Laruelle M (2003). Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]McN 5652. *Biol Psychiatry* **54**, 1414–1421.
- Simpson HB, Slifstein M, Bender J, Xu X, Hackett E, Maher MJ & Abi-Dargham A (2011). Serotonin 2A Receptors in Obsessive-Compulsive Disorder: a Positron Emission Tomography Study with [¹¹C]MDL 100907. *Biol Psychiatry* **70**, 897–904.
- Sjoberg EA (2017). Logical fallacies in animal model research. *Behav Brain Funct BBF*; DOI: 10.1186/s12993-017-0121-8.
- Skau S, Bunketorp-Käll L, Kuhn HG & Johansson B (2019). Mental Fatigue and Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) – Based Assessment of Cognitive Performance After Mild Traumatic Brain Injury. *Front Hum Neurosci*; DOI: 10.3389/fnhum.2019.00145.
- Skinner BF (1938). *The behavior of organisms: an experimental analysis*. D. Appleton-Century Company, Incorporated, New York, London.
- Skoog G & Skoog I (1999). A 40-Year Follow-up of Patients With Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 121–127.
- Smidt MP, Cox JJ, van Schaick HS, Coolen M, Schepers J, Kleij AM & Burbach JPH (2000). Analysis of three Ptx2 splice variants on transcriptional activity and differential expression pattern in the brain. *J Neurochem* **75**, 1818–1825.
- Snider LA & Swedo SE (2004). PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry* **9**, 900.
- Snyder HR, Kaiser RH, Warren SL & Heller W (2014). Obsessive-Compulsive Disorder Is Associated With Broad Impairments in Executive Function A Meta-Analysis. *Clin Psychol Sci* 2167702614534210.
- Sobin C, Blundell ML & Karayiorgou M (2000). Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* **41**, 373–379.

- Sohlberg MM & Mateer CA (2006). Improving Attention and Managing Attentional Problems: Adapting Rehabilitation Techniques to Adults with ADD. *Ann N Y Acad Sci* **931**, 359–375.
- Sohn SY, Kang JI, Namkoong K & Kim SJ (2014). Multidimensional Measures of Impulsivity in Obsessive-Compulsive Disorder: Cannot Wait and Stop. *PLoS ONE* **9**, e111739.
- Song M, Mathews CA, Stewart SE, Shmelkov SV, Mezey JG, Rodriguez-Flores JL, Rasmussen SA, Britton JC, Oh Y-S, Walkup JT, Lee FS & Glatt CE (2017). Rare Synaptogenesis-Impairing Mutations in SLITRK5 Are Associated with Obsessive Compulsive Disorder. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0169994.
- Sorge RE et al. (2014). Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nat Methods* **11**, 629–632.
- Spalletta G, Piras F, Fagioli S, Caltagirone C & Piras F (2014). Brain microstructural changes and cognitive correlates in patients with pure obsessive compulsive disorder. *Brain Behav* **4**, 261–277.
- Spitzer N, Sammons GS & Price EM (2011). Autofluorescent cells in rat brain can be convincing impostors in green fluorescent reporter studies. *J Neurosci Methods* **197**, 48–55.
- Squire LR & Zola-Morgan M (1991). Memory, Brain and Behavior. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* **7**, a021667.
- van der Staay FJ (2006). Animal models of behavioral dysfunctions: Basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Res Rev* **52**, 131–159.
- Stalnaker TA, Cooch NK & Schoenbaum G (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nat Neurosci* **18**, 620–627.
- Starcevic V & Brakoulias V (2008). Symptom Subtypes of Obsessive–Compulsive Disorder: Are they Relevant for Treatment? *Aust N Z J Psychiatry* **42**, 651–661.
- Stengler-Wenzke K, Müller U, Angermeyer MC, Sabri O & Hesse S (2004). Reduced serotonin transporter–availability in obsessive–compulsive disorder (OCD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **254**, 252–255.
- Stern ER, Muratore AF, Taylor SF, Abelson JL, Hof PR & Goodman WK (2017). Switching between internally and externally focused attention in obsessive-compulsive disorder: Abnormal visual cortex activation and connectivity. *Psychiatry Res* **265**, 87–97.
- Stewart SE et al. (2013a). Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **162**, 367–379.
- Stewart SE et al. (2013b). Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* **18**, 788–798.
- Stewart SE (2016). Obsessive-Compulsive Disorder. In *Psychiatric Neurotherapeutics*, ed. Camprodon JA, Rauch SL, Greenberg BD & Dougherty DD, pp. 23–50. Springer New York, New York, NY. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-495-7_2 [Accessed May 8, 2019].
- van der Straten AL, Denys D & van Wingen GA (2017). Impact of treatment on resting cerebral blood flow and metabolism in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Sci Rep*; DOI: 10.1038/s41598-017-17593-7.
- Stroop JR (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J Exp Psychol* **18**, 643.
- Stujenske JM, Spellman T & Gordon JA (2015). Modeling the Spatiotemporal Dynamics of Light and Heat Propagation for In Vivo Optogenetics. *Cell Rep* **12**, 525–534.
- Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJ, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W, Stipetic M, Hamburger S, Gold PW & Potter WZ (1992). Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **49**, 29–36.

- Szabó C, Németh A & Kéri S (2013). Ethical sensitivity in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder: The role of reversal learning. *J Behav Ther Exp Psychiatry* **44**, 404–410.
- Szechtman H, Sulis W & Eilam D (1998). Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: A potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci* **112**, 1475–1485.
- Takahashi H, Katayama K, Sohya K, Miyamoto H, Prasad T, Matsumoto Y, Ota M, Yasuda H, Tsumoto T, Aruga J & Craig AM (2012). Selective control of inhibitory synapse development by Slitrk3-PTPδ trans-synaptic interaction. *Nat Neurosci* **15**, 389–S2.
- Takeuchi M, Hata Y, Hirao K, Toyoda A, Irie M & Takai Y (1997). SAPAPs. A family of PSD-95/SAP90-associated proteins localized at postsynaptic density. *J Biol Chem* **272**, 11943–11951.
- Tanimura Y, Yang MC & Lewis MH (2008). Procedural learning and cognitive flexibility in a mouse model of restricted, repetitive behaviour. *Behav Brain Res* **189**, 250–256.
- Taylor S (2011a). Early versus late onset obsessive–compulsive disorder: Evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev* **31**, 1083–1100.
- Taylor S (2011b). Etiology of obsessions and compulsions: A meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clin Psychol Rev* **31**, 1361–1372.
- Taylor S (2013). Molecular genetics of obsessive–compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry* **18**, 799–805.
- Taylor S (2016). Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **171**, 325–332.
- Teffer K & Semendeferi K (2012). Chapter 9 - Human prefrontal cortex: Evolution, development, and pathology. In *Progress in Brain Research*, ed. Hofman MA & Falk D, Evolution of the Primate Brain, pp. 191–218. Elsevier. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453860400009X> [Accessed July 18, 2019].
- Teixeira S, Machado S, Velasques B, Sanfim A, Minc D, Peressutti C, Bittencourt J, Budde H, Cagy M, Anghinah R, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P, Diniz C, Cartier C, Gongora M, Silva F, Manaia F & Silva JG (2014). Integrative parietal cortex processes: Neurological and psychiatric aspects. *J Neurol Sci* **338**, 12–22.
- Tekin S & Cummings JL (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *J Psychosom Res* **53**, 647–654.
- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HWM & Visser-Vandewalle V (2005a). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* **76**, 393–413.
- Temel Y, Visser-Vandewalle V, Aendekerk B, Rutten B, Tan S, Scholtissen B, Schmitz C, Blokland A & Steinbusch HWM (2005b). Acute and separate modulation of motor and cognitive performance in parkinsonian rats by bilateral stimulation of the subthalamic nucleus. *Exp Neurol* **193**, 43–52.
- Tezcan D, Tumkaya S & Bora E (2017). Reversal learning in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and their unaffected relatives: Is orbitofrontal dysfunction an endophenotype of OCD? *Psychiatry Res*; DOI: 10.1016/j.psychres.2017.03.001.
- Thomas A, Burant A, Bui N, Graham D, Yuva-Paylor LA & Paylor R (2009). Marble burying reflects a repetitive and perseverative behavior more than novelty-induced anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* **204**, 361–373.
- Thorén P, Asberg M, Cronholm B, Jörnstedt L & Träskman L (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* **37**, 1281–1285.

- Thorndike EL (Edward L (1898). *Animal intelligence : an experimental study of the associative processes in animals*. New York : Macmillan. Available at: <http://archive.org/details/animalintelligen00thoruoft> [Accessed May 30, 2019].
- Thorsen AL, Hagland P, Radua J, Mataix-Cols D, Kvale G, Hansen B & van den Heuvel OA (2018). Emotional Processing in Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of 25 Functional Neuroimaging Studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **3**, 563–571.
- Ting JT & Feng G (2008). Glutamatergic Synaptic Dysfunction and Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Chem Genomics* **2**, 62–75.
- Tolin DF, Witt ST & Stevens MC (2014). Hoarding disorder and obsessive–compulsive disorder show different patterns of neural activity during response inhibition. *Psychiatry Res Neuroimaging* **221**, 142–148.
- Torquet N, Marti F, Campart C, Tolu S, Nguyen C, Oberto V, Benallaoua M, Naudé J, Didiene S, Debray N, Jezequel S, Gouestre LL, Hanneke B, Mariani J, Mourot A & Faure P (2018). Social interactions impact on the dopaminergic system and drive individuality. *Nat Commun* **9**, 3081.
- Trivedi JK, Dhyani M, Goel D, Sharma S, Singh AP, Sinha PK & Tandon RA (2008). Neurocognitive dysfunction in patients with obsessive compulsive disorder. *Afr J Psychiatry* **11**, 204–209.
- Tsaltas E, Kontis D, Chrysikakou S, Giannou H, Biba A, Pallidi S, Christodoulou A, Maillis A & Rabavilas A (2005). Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): investigation of 5-HT_{2C} and 5-HT_{1D} receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry* **57**, 1176–1185.
- Tsui A & Isacson O (2011). Functions of the nigrostriatal dopaminergic synapse and the use of neurotransplantation in Parkinson’s disease. *J Neurol* **258**, 1393–1405.
- Tükel R, Gürvit H, Ertekin BA, Oflaz S, Ertekin E, Baran B, Kalem ŞA, Kandemir PE, Özdemiroğlu FA & Atalay F (2012). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* **53**, 167–175.
- Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, Foltynie T, Limousin P, Drummond LM, Fineberg NA, Matthews K, Jahanshahi M, Robbins TW, Sahakian BJ, Zrinzo L, Hariz M & Joyce EM (2019). A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects. *Biol Psychiatry*; DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.01.017.
- Uddin LQ (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* **16**, 55–61.
- Vaghi MM, Cardinal RN, Apergis-Schoute AM, Fineberg NA, Sule A & Robbins TW (2019). Action-Outcome Knowledge Dissociates From Behavior in Obsessive-Compulsive Disorder Following Contingency Degradation. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **4**, 200–209.
- Vaghi MM, Vértes PE, Kitzbichler MG, Apergis-Schoute AM, van der Flier FE, Fineberg NA, Sule A, Zaman R, Voon V, Kundu P, Bullmore ET & Robbins TW (2017). Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biol Psychiatry* **81**, 708–717.
- Valerius G, Lumpp A, Kuelz A-K, Freyer T & Voderholzer U (2008). Reversal learning as a neuropsychological indicator for the neuropathology of obsessive compulsive disorder? A behavioral study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **20**, 210–218.
- Vandborg SK, Hartmann TB, Bennedsen BE, Pedersen AD, Eskildsen A, Videbech PBH & Thomsen P (2012). Do cognitive functions in obsessive–compulsive disorder

- change after treatment? A systematic review and a double case report. *Nord J Psychiatry* **66**, 60–67.
- Veale DM, Sahakian BJ, Owen AM & Marks IM (1996). Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* **26**, 1261–1269.
- van Velzen LS, Vriend C, de Wit SJ & van den Heuvel OA (2014). Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Front Hum Neurosci* **8**, 419.
- Verfaillie SCJ, de Wit SJ, Vriend C, Remijnse PL, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2016). The course of the neural correlates of reversal learning in obsessive-compulsive disorder and major depression: A naturalistic follow-up fMRI study. *J Obsessive-Compuls Relat Disord* **9**, 51–58.
- Via E, Cardoner N, Pujol J, Alonso P, López-Solà M, Real E, Contreras-Rodríguez O, Deus J, Segalàs C, Menchón JM, Soriano-Mas C & Harrison BJ (2014). Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **204**, 61–68.
- Videbaek C, Toska K, Scheideler MA, Paulson OB & Moos Knudsen G (2000). SPECT tracer [(123)I]IBZM has similar affinity to dopamine D2 and D3 receptors. *Synap N Y N* **38**, 338–342.
- Voon V, Baek K, Enander J, Worbe Y, Morris LS, Harrison NA, Robbins TW, Rück C & Daw N (2015). Motivation and value influences in the relative balance of goal-directed and habitual behaviours in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* **5**, e670.
- Voon V, Droux F, Chabardes S, Bougerol T, Kohl S, David O, Krack P & Polosan M (2018). Dissociable Effects of Subthalamic Stimulation in Obsessive Compulsive Disorder on Risky Reward and Loss Prospects. *Neuroscience* **382**, 105–114.
- Vriend C, de Wit SJ, Remijnse PL, van Balkom AJLM, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2013). Switch the itch: A naturalistic follow-up study on the neural correlates of cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **213**, 31–38.
- de Vries FE, de Wit SJ, Cath DC, van der Werf YD, van der Borden V, van Rossum TB, van Balkom AJLM, van der Wee NJA, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2014). Compensatory Frontoparietal Activity During Working Memory: An Endophenotype of Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **76**, 878–887.
- Waltz JA (2017). The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience* **345**, 203–217.
- Wan Y, Feng G & Calakos N (2011). Sapap3 Deletion Causes mGluR5-Dependent Silencing of AMPAR Synapses. *J Neurosci* **31**, 16685–16691.
- Watkins LH, Sahakian BJ, Robertson MM, Veale DM, Rogers RD, Pickard KM, Aitken MRF & Robbins TW (2005). Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* **35**, 571–582.
- van der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, Mandl RC, Denys DA, van Megen HJ, Kahn RS & Westenberg HM (2004). Enhanced Dopamine Transporter Density in Psychotropic-Naive Patients With Obsessive-Compulsive Disorder Shown by [123I]β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry* **161**, 2201–2206.
- Weissman MM (1998). Cross-National Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Spectr* **3**, 6–9.
- Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J-D, Feliciano C, Chen M, Adams JP, Luo J, Dudek SM, Weinberg RJ, Calakos N, Wetsel WC & Feng G (2007). Corticostriatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* **448**, 894–900.

- Welter M-L et al. (2011). Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry* **1**, e5.
- Westenberg HGM, Fineberg NA & Denys D (2007). Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder: Serotonin and Beyond. *CNS Spectr* **12**, 14–27.
- Whiteside SP, Port JD & Abramowitz JS (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **132**, 69–79.
- Wiederhold BK & Riva G (2014). Cognitive Assessment of OCD Patients: NeuroVR vs Neuropsychological Test. *Annu Rev Cybertherapy Telemed 2014 Posit Change Connect Virtual Real* **199**, 40.
- Willner P & Belzung C (2015). Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology (Berl)* **232**, 3473–3495.
- Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu III OJ, Wang Y, Liang K-Y, Valle D, Hoehn-Saric R, Riddle M & Nestadt G (2004). Replication Study Supports Evidence for Linkage to 9p24 in Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Hum Genet* **75**, 508–513.
- Winter C, Mundt A, Jalali R, Joel D, Harnack D, Morgenstern R, Juckel G & Kupsch A (2008). High frequency stimulation and temporary inactivation of the subthalamic nucleus reduce quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats. *Exp Neurol* **210**, 217–228.
- de Wit SJ et al. (2014). Multicenter Voxel-Based Morphometry Mega-Analysis of Structural Brain Scans in Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **171**, 340–349.
- de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, van Balkom AJLM, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2012). Presupplementary Motor Area Hyperactivity During Response Inhibition: A Candidate Endophenotype of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **169**, 1100–1108.
- Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G & Krack P (2004). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cognitive Flexibility but Impairs Response Inhibition in Parkinson Disease. *Arch Neurol* **61**, 697–700.
- Wood J, LaPalombara Z & Ahmari SE (2018). Monoamine abnormalities in the SAPAP3 knockout model of obsessive-compulsive disorder-related behaviour. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*; DOI: 10.1098/rstb.2017.0023.
- Woods A, Smith C, Szewczak M, Dunn RW, Cornfeldt M & Corbett R (1993). Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: a potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* **112**, 195–198.
- Wright C (2002). Animal Models of Depression in Neuropsychopharmacology Qua Feyerabendian Philosophy of Science. In *Advances in Psychology Research Volume 13*, ed. Shohov P, pp. 129–148. New York: Nova Science Publishers Inc.
- Xu T, Zhao Q, Wang P, Fan Q, Chen J, Zhang H, Yang Z, Stein DJ & Wang Z (2019). Altered resting-state cerebellar-cerebral functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* **49**, 1156–1165.
- Yadin E, Friedman E & Bridger WH (1991). Spontaneous alternation behavior: an animal model for obsessive-compulsive disorder? *Pharmacol Biochem Behav* **40**, 311–315.
- Yagi M, Hirano Y, Nakazato M, Nemoto K, Ishikawa K, Sutoh C, Miyata H, Matsumoto J, Matsumoto K, Masuda Y, Obata T, Iyo M, Shimizu E & Nakagawa A (2017). Relationship between symptom dimensions and white matter alterations in obsessive-compulsive disorder. *Acta Neuropsychiatr* **29**, 153–163.
- Zénon A, Duclos Y, Carron R, Witjas T, Baunez C, Régis J, Azulay J-P, Brown P & Eusebio A (2016). The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making. *Brain* **139**, 1830–1843.

- Zermatten A, Van der Linden M, Jermann F & Ceschi G (2006). Validation of a French version of the Obsessive–Compulsive Inventory-Revised in a non-clinical sample. *Eur Rev Appl Psychol* **56**, 151–155.
- Zetsche U, Rief W, Westermann S & Exner C (2015). Cognitive deficits are a matter of emotional context: Inflexible strategy use mediates context-specific learning impairments in OCD. *Cogn Emot* **29**, 360–371.
- Zhang J, Yang X, Yang Q, Zhang J, Yang X & Yang Q (2015). Neuropsychological dysfunction in adults with early-onset obsessive-compulsive disorder: the search for a cognitive endophenotype. *Rev Bras Psiquiatr* 00–00.
- Zhao H & Nyholt DR (2017). Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. *Hum Genet* **136**, 263–274.
- Zheng H, Jia F, Han H, Wang S, Guo G, Quan D, Li G & Huang H (2019). Combined fluvoxamine and extended-release methylphenidate improved treatment response compared to fluvoxamine alone in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* **29**, 397–404.
- Zhou FC, Lesch K-P & Murphy DL (2002). Serotonin uptake into dopamine neurons via dopamine transporters: a compensatory alternative. *Brain Res* **942**, 109–119.
- Zhou F-M, Liang Y, Salas R, Zhang L, Biasi MD & Dani JA (2005). Corelease of Dopamine and Serotonin from Striatal Dopamine Terminals. *Neuron* **46**, 65–74.
- Zike I, Xu T, Hong N & Veenstra-VanderWeele J (2017). Rodent models of obsessive compulsive disorder: Evaluating validity to interpret emerging neurobiology. *Neuroscience* **345**, 256–273.
- Zitterl W, Aigner M, Stompe T, Zitterl-Eglseer K, Gutierrez-Lobos K, Schmidl-Mohl B, Wenzel T, Demal U, Zettinig G, Hornik K & Thau K (2007). [123I]-β-CIT SPECT Imaging Shows Reduced Thalamus–Hypothalamus Serotonin Transporter Availability in 24 Drug-Free Obsessive-Compulsive Checkers. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1661–1668.
- Züchner S, Wendland JR, Ashley-Koch AE, Collins AL, Tran-Viet KN, Quinn K, Timpano KC, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA, Steffens DC, Krishnan KR, Feng G & Murphy DL (2009). Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. *Mol Psychiatry* **14**, 6–9.

Liste des abréviations

<i>Abréviation</i>	<i>Signification</i>
5-HIAA	Acide 5-hydroxyindoleacétique
5-HT	5-hydroxytryptamine
5-HTTLPR	Serotonin-transporter-linked polymorphic region
6-OHDA	6-hydroxy-dopamine
8-OH-DPAT	8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetraline
AAV	Adeno-associated virus
ACS	Attentional Control Scale
AMPA	Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionique
ARNm	ARN messenger
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BTBD3	BTB (POZ) domain-containing 3
CaMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II
CCA	Cortex cingulaire antérieur
COF	Cortex orbitofrontal
COMT	Catechol-O-méthyltransferase
COWA	Controlled Oral Word Association Test
CPFDL	Cortex préfrontal dorsolatéral
CPFVL	Cortex préfrontal ventrolatéral
CSTC	Cortico-striato-thalamo-corticale
CVLT	California Verbal Learning Test
D1/2	Récepteur à la dopamine 1/2
DIO	Double floxed inverse open reading frame
DLGAP1	Discs large-associated protein 1
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
E/S	Entrées/Sorties
EAAT	Excitatory amino acid transporter
FS-PV	Fast spiking parvalbumin positive
G/NG	Go/No Go
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GFP	Green fluorescent protein
GPi/e	Globus pallidus interne/externe
GRIA	Glutamate ionotropic receptor AMPA types
GRIK	Glutamate ionotropic receptor kainate types
GRIN	Glutamate ionotropic receptor NMDA types
GWAS	Genome-wide association study
Hox	Homeobox-containing
HoxB	Homeobox protein
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A

ID/ED	Intra/Extra-Dimensional
IP	Intra-péritonéale
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
KO	Knock out
LM-WMS-R	Logical Memory - Wechsler Memory Scale-Revised
MAO-A	Monoamine oxydase A
mCPP	Meta-chlorophenylpiperazine
MEF2B	Myocyte enhancer factor 2B
MEF2BNB	MEF2B neighbor
MEF2BNB-MEF2B	MEF2BNB-MEF2B read through
mGluR	Metabotropic glutamate receptor
MSN	Medium spiny neuron
NDS	Normal donkey serum
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
NST	Noyau subthalamique
Pitx2	Paired-like homeodomain transcription factor 2
PTPRD	Protein tyrosine phosphatase receptor D
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
RDoC	Research Domain Criteria
RFXANK	Regulatory factor X-associated ankyrin-containing protein)
ROI	Region of interest
Sapap3	Sap90/PSD-95-associated protein 3
SLC1A1	Solute Carrier Family 1 Member 1
SLC6A4	Solute carrier family 6 member 4
Slitrk	SLIT and NTRK-like proteins
SNP	Single-nucleotide polymorphism
SNr	Substantia nigra pars reticulata
spectro-IRM	Spectroscopie par résonance magnétique
SST	Stop-signal task
TEMP	Tomographie par Emission MonoPhotonique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TMT-A	Trail Making Task Part A
TMT-B	Trail Making Task Part B
TNF α	Tumor necrosis factor alpha
TOC	Trouble obsessionnel-compulsif
VBCT	Voxel-based cortical thickness
VBM	Voxel-based morphometry
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
Y-BOCS	Yale-Brown obsessive compulsive scale

Table des illustrations

Figure 1 : Critères diagnostiques du TOC selon le DSM-5	16
Figure 2 : Les différents types de symptômes de la check-list de la Y-BOCS	17
Figure 3 : Représentation schématique des 5 dimensions cliniques	18
Figure 4 : Distribution de l'âge de début du TOC chez 377 patients	19
Figure 5 : La matrice RDoC.....	21
Figure 6 : "Biotypes" identifiés indépendants des catégories cliniques.....	22
Figure 7 : Phénotype intermédiaire et endophénotype.....	23
Figure 8 : Modèle comportemental du TOC	25
Figure 9 : Modèle cognitif du TOC.....	27
Figure 10 : La Figure complexe de Rey-Osterrieth	32
Figure 11 : La <i>Trail Making Task Part A</i>	33
Figure 12 : Les deux versions du <i>Continuous Performance Test</i>	34
Figure 13 : La <i>Flanker task</i> et la tâche de Stroop	35
Figure 14 : La tâche de <i>Go/No Go</i> et la <i>Stop-signal task</i>	37
Figure 15 : La Tour d'Hanoï.....	38
Figure 16 : L' <i>Iowa Gambling Task</i>	39
Figure 17 : La <i>Cambridge Gambling Task</i>	40
Figure 18 : L' <i>Information Sampling Task</i>	41
Figure 19 : Représentation schématique du <i>Drift Diffusion Model</i>	42
Figure 20 : Les processus cognitifs derrière la flexibilité cognitive.....	43
Figure 21 : Tests neuropsychologiques classiques évaluant la flexibilité cognitive.....	44
Figure 22 : Exemple d'une tâche de <i>reversal learning</i>	45
Figure 23 : L' <i>intra- (ID)/extra- (ED) dimensional set shifting</i>	46
Figure 24 : Exemple de <i>task switching</i>	47
Figure 25 : Tâche de dégradation des contingences.....	50
Figure 26 : Tâche d'apprentissage probabiliste séquentiel.....	51
Figure 27 : Réseau d'interaction des gènes impliqués dans le TOC	60
Figure 28 : Le système sérotoninergique	64
Figure 29 : Le système dopaminergique	67
Figure 30 : Cinq principales voies de transmission glutamatergique	71
Figure 31 : Synthèse des résultats obtenus en spectro-IRM	72

Figure 32 : Les boucles cortico-striato-thalamo-corticales	74
Figure 33 : Les différentes fonctions sous-tendues par le COF	78
Figure 34 : Synthèse des structures impliquées dans le TOC	79
Figure 35 : Proposition d'adaptation du modèle CSTC.....	82
Figure 36 : Anatomie régionale du NST	83
Figure 37 : Le NST au cœur des circuits associatif, limbique et moteur	84
Figure 38 : La voie hyperdirecte, le NST et le TOC	87
Figure 39 : Représentation des règles au sein du cortex préfrontal	89
Figure 40 : Critères d'évaluation d'un modèle animal.....	96
Figure 41 : Conséquences de la délétion du gène Sapap3 chez la souris.....	104
Figure 42 : Dispositif expérimental automatisé	123
Figure 43 : Vue d'ensemble du dispositif expérimental	124
Figure 44 : Les quatre étapes de la tâche de <i>reversal learning</i>	126
Figure 45 : Performance à la tâche de <i>reversal learning</i>	127
Figure 46 : Nombre d'essais pour atteindre le critère de renversement aux blocs 1 et 6	127
Figure 47 : Diagramme d'activité sur l'ensemble de la tâche.....	128
Figure 48 : Comparaison des durées de complétion de la tâche entre les deux procédures .	129
Figure 49 : Comparaison de l'effet stressant des deux procédures.....	130
Figure 50 : Effet de la fluoxétine sur le comportement de toilettage.....	175
Figure 51 : Diagramme du protocole	181
Figure 52 : Paramètres comportementaux <i>On</i> vs <i>Off</i>	183
Figure 53 : Les 3 mécanismes d'action potentiels et leur corolaire en optogénétique	184
Figure 54 : Transfection d'une zone plus large que le NST par un AAV-CaMKII α -GFP....	186
Figure 55 : Expression spécifique de Pitx2 au niveau du NST.....	187
Figure 56 : Cartes des deux plasmides.....	188
Figure 57 : Absence de marquage spécifique après injection du pLenti-Pitx2 à 0,3 μ L	190
Figure 58 : Marquage spécifiquement axonal après injection du pLenti-Pitx2 à 1 μ L.....	191
Figure 59 : Absence de voie hyperdirecte orbitofronto-subthalamique.....	191
Figure 60 : Evolution du développement du cortex préfrontal	207
Figure 61 : Cortex préfrontal et troubles psychiatriques.....	208

Table des tableaux

Tableau 1 : La <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>	30
Tableau 2 : Synthèse des déficits cognitifs retrouvés dans le TOC	52
Tableau 3 : Fréquence du TOC chez les proches de sujets atteints et sains	57
Tableau 4 : Caractéristiques phénotypiques des deux groupes.....	174
Tableau 5 : Performances à la tâche de <i>reversal learning</i>	175
Tableau 6 : Caractéristiques des 4 patients évalués à l'heure actuelle	182

Résumé :

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) se caractérise par des obsessions (idées intrusives) et des compulsions (comportements répétitifs exécutés au travers de rituels rigides). Cette observation phénoménologique a conduit à explorer l'idée que les patients souffrant de TOC présentent un déficit de flexibilité cognitive ; c'est-à-dire de leur capacité à s'adapter aux changements environnementaux. Ainsi, l'objectif était double : tester l'hypothèse d'un déficit de flexibilité cognitive sous-tendant les comportements compulsifs et explorer leurs bases neurobiologiques chez les patients et un modèle animal de compulsion, les souris Sapap3 KO. Nous avons ainsi développé une tâche de renversement de l'apprentissage similaire dans les deux espèces, et observé que seul un sous-groupe de sujets compulsifs, ce dans les deux espèces, présentaient des performances altérées. Ce déficit trans-espèces n'était pas corrélé à la sévérité des comportements compulsifs et se traduisait non par une plus grande tendance à la persévération après renversement des contingences, mais par une plus grande labilité dans leurs réponses après renversement. La suite de ce travail a consisté à explorer les bases neurales de la flexibilité cognitive et son lien avec la compulsion en modulant les circuits cortico-subthalamiques à la fois chez les patients (par stimulation cérébrale profonde) et les souris Sapap3 KO (par modulation pharmacologique et stimulation optogénétique) pendant la réalisation de la tâche. Bien qu'encore préliminaires, les premières observations tendent vers un déficit de flexibilité cognitive tel que mesuré dans notre tâche comme trait indépendant de la symptomatologie compulsive.

Mots clés : [TOC ; Comportement compulsif ; Flexibilité cognitive ; Etude trans-espèces]

[Contribution of a translational approach to the study of the relationship between cognitive flexibility and compulsion: A cross-species behavioral study]

Abstract:

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by obsessions (intrusive ideas) and compulsions (repetitive behaviors performed through rigid rituals). This phenomenological observation has led to explore the idea that OCD patients have an impaired cognitive flexibility (i.e. ability to change one's behavior according to contextual cues). Thus, our objective was twofold: to test the hypothesis of an impaired cognitive flexibility underlying compulsive behaviors and to explore their neurobiological bases in patients and an animal model of compulsion, the Sapap3 KO mice. We thus developed a similar reversal learning task in both species, and observed that only a subgroup of compulsive subjects in both species were impaired. This impairment did not result in a greater perseveration after reversal, but in a greater response lability in reversal condition. Moreover, this impairment did not correlate with the severity of compulsive behaviors. The next step in this work was to explore the neural bases of cognitive flexibility and its link with compulsion by modulating cortico-subthalamic circuits in both patients (by deep brain stimulation) and Sapap3 KO mice (by pharmacological modulation and optogenetic stimulation) during task completion. Although still preliminary, the first observations are suggestive of a cognitive flexibility impairment, as measured in our task, as an independent trait.

Keywords: [OCD; Compulsive behavior; Cognitive flexibility; Cross-species study]