



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**TROUBLES OBSESSIONNELS
COMPULSIFS (TOC) RESISTANTS :
PRISE EN CHARGE ET PLACE DE LA
NEUROCHIRURGIE FONCTIONNELLE**

La Haute Autorité de santé diffuse un document réalisé par
l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé au titre
de son programme de travail de 2004

Service évaluation des actes professionnels
Mai 2005

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la HAS est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en mai 2005.

HAS (Haute Autorité de santé)

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2005. HAS

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Françoise SAINT-PIERRE (tél. : 01 55 93 71 18, e-mail : f.saintpierre@has-sante.fr) et le Dr Isabelle GAUTIER-LHERMITE (tél. : 01 55 93 71 14, e-mail : i.lhermite@has-sante.fr), chefs de projets au service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mireille EKLO (tél. : 01 55 93 71 12, fax : 01 55 93 74 35, e-mail : m.eklo@has-sante.fr).

Chef du service évaluation des actes professionnels : Dr Sun Hae LEE-ROBIN (tél. : 01 55 93 71 88, e-mail : sh.leerobin@has-sante.fr).

Chef du service documentation : Mme Frédérique Pages.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	6
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	7
I. METHODE	7
I.1. Traitement conventionnel du TOC.....	7
I.2. Indication de la neurochirurgie fonctionnelle du TOC.....	8
I.3. Techniques chirurgicales.....	8
II. PERSPECTIVES	9
METHODE GENERALE DE TRAVAIL.....	10
I. INTRODUCTION	10
II. SOCIETES SAVANTES CONSULTEES	10
III. GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE	10
III.1. Groupe de travail.....	10
III.2. Groupe de lecture.....	11
III.3. Divulgence de conflits d'intérêts.....	12
IV. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	12
IV.1. Sources d'information.....	12
IV.2. Stratégie de recherche	12
INTRODUCTION.....	16
ARGUMENTAIRE	17
I. QU'EST-CE QUE LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF	17
II. GENETIQUE	17
II.1. Études chez les jumeaux.....	18
II.2. Études familiales.....	18
II.3. Études de liaison.....	19
II.4. Gènes candidats.....	19
II.5. Neuro-immunologie	20
III. PHYSIOPATHOLOGIE	21
III.1. Données neuropsychologiques	21
III.2. Données d'imagerie.....	22
IV. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TOC	27
V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET COMORBIDITE	30
VI. QUELS SONT LES OUTILS D'EVALUATION DU TOC	31
VI.1. L'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS).....	32
VI.2. Liste des activités compulsives (<i>compulsive activity checklist</i>).....	32
VI.3. L'inventaire de Padoue (<i>the Padua Inventory</i>).....	32
VI.4. Liste des pensées obsédantes	33
VI.5. Échelle d'évaluation de quatre rituels cibles (<i>four target rituals</i>).....	33
VI.6. Échelle d'évaluation des obsessions.....	34
VI.7. Échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) - Axe V du DSM-IV-TR	34
VII. TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DES TOC	34
VII.1. Traitement psychothérapeutique	34
VII.2. Traitement pharmacologique des TOC	38
VII.3. Combinaison TCC – traitement médicamenteux.....	40
VIII. LE TOC RESISTANT : DEFINITION ET INDICATIONS DE LA NEUROCHIRURGIE.....	41
VIII.1. Contexte	41
VIII.2. Réponse thérapeutique et définition du TOC résistant.....	41
VIII.3. Indications et contre-indications de la neurochirurgie	43
IX. LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS RESISTANTS ET LES TECHNIQUES NEUROCHIRURGICALES	44
IX.1. Techniques chirurgicales d'ablation	44
IX.2. Techniques de chirurgie fonctionnelle par stimulation profonde intracérébrale	53

ANNEXES	62
I. TEXTE DE L’AFTOC, ASSOCIATION FRANÇAISE DE PERSONNES SOUFFRANT DE TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS (CELIA LE FAHER, SECRETAIRE ADJOINTE ET CHRISTOPHE DEMONFAUCON, PRESIDENT).....	62
II. LISTE DES ACTIVITES COMPULSIVES.....	63
III. INVENTAIRE DE PADOUE (THE PADUA INVENTORY).....	66
IV. LISTE DES PENSEES OBSEDANTES	69
V. ÉCHELLE D’EVALUATION DE QUATRE RITUELS CIBLES (FOUR TARGET RITUALS)	71
VI. ÉCHELLE D’EVALUATION DES OBSESSIONS	72
VII. ÉCHELLE D’EVALUATION GLOBALE DU FONCTIONNEMENT (EGF) - AXE V DU DSM-IV-TR... 	73
RÉFÉRENCES.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIMS :	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>
BMFDRS :	<i>Burke-Marsden-Fahn's Dystonia Rating Scale</i>
CAPSIT-PD :	<i>Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson Disease</i>
CEDIT :	Comité d'innovation et de diffusion des innovations technologiques
CGI-OCS :	<i>Clinical Global Impression-Obsessive Compulsive Scale</i>
CIM-10 :	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (dixième édition)
DSM-IV-TR :	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Texte révisé
ECR :	étude contrôlée randomisée
E/PR :	exposition/prévention de la réponse
ETRS :	<i>Essential Tremor Rating Scale</i> (Tremblement stimulation off)
GPI :	globus pallidus interne
IRS :	inhibiteur de recapture de la sérotonine
IRSS :	inhibiteur de recapture de la sérotonine sélectif
MMSE :	<i>Mini Mental State Examination</i>
MOCI :	<i>Maudsley Obsessive Compulsive Inventory</i>
MP :	maladie de Parkinson
MPI :	maladie de Parkinson idiopathique
NIMH-OCS :	<i>National Institute of Mental Health – Obsessive Compulsive Scale</i>
NST :	noyau subthalamique
TCC :	thérapie cognitivo-comportementale
TOC :	trouble obsessionnel compulsif
TWSTRS :	<i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i>
UDRS :	<i>Unified Dystonia Rating Scale</i>
UPDRS :	« <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> ». Échelle d'évaluation spécifique de la maladie de Parkinson. Elle évalue le score moteur (UPDRS III) et la gêne dans les activités quotidiennes (UPDRS II ADL pour « <i>Activities of Daily Living</i> »).
VIM :	noyau ventral intermédiaire du thalamus
Y-BOCS :	<i>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale</i>

SYNTHESE ET PERSPECTIVES

Les données de prévalence de sources américaines et anglaises récentes montrent que le trouble obsessionnel compulsif (TOC) toucherait environ 2 % de la population adulte. Le TOC serait ainsi la 4^e pathologie psychiatrique la plus fréquente après les troubles phobiques, les troubles liés aux toxiques (alcool et drogue) et les troubles dépressifs. Le début du trouble est précoce, son évolution est chronique dans la plupart des cas.

Les études montrent l'hétérogénéité clinique de la maladie et l'importance de la typologie a été soulignée pour la prise en charge des patients.

Les études familiales et de ségrégation ont montré l'influence de facteurs génétiques et/ou environnementaux dans la genèse de la maladie. L'hypothèse de l'implication d'un dysfonctionnement du circuit orbito-fronto-striato-thalamocortical dans le TOC est confortée par les données cliniques et la neuro-imagerie fonctionnelle.

I. METHODE

Une recherche multibase en langue française et anglaise a été effectuée sur la période 1984-2004 et a porté sur les études de bonne qualité méthodologique publiées sur la prise en charge des patients souffrant de TOC et sur les traitements neurochirurgicaux utilisés dans le cadre de pathologies psychiatriques ou de pathologies impliquant le contrôle du mouvement. La rédaction de ce dossier est fondée sur l'analyse critique de la littérature. Ce document a été discuté lors de 2 réunions par les membres du groupe de travail. Un groupe de lecture a ensuite été consulté par courrier et a donné un avis sur le document.

I.1. Traitement conventionnel du TOC

Dans la prise en charge thérapeutique du TOC, les antidépresseurs sérotoninergiques, les thérapies comportementales et cognitives ainsi que l'association des deux traitements (médicamenteux et psychothérapeutique) ont prouvé leur efficacité et permettent d'améliorer nettement les deux tiers des patients et d'en guérir environ 20 %.

La thérapie comportementale s'appuie sur différentes techniques d'exposition avec prévention de la réponse (EPR). La thérapie cognitive peut apporter un bénéfice additionnel pour cibler les distorsions cognitives et améliorer la compliance à l'EPR. Les recommandations existantes préconisent de démarrer le traitement par des sessions de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) individuelles hebdomadaires et la pratique d'exercices entre les rendez-vous, à domicile ou avec l'aide du thérapeute, en dehors de son cabinet. Les thérapies familiales ou de groupe seraient envisagées en seconde intention. Une moyenne de 13 à 20 séances est recommandée. Dans les cas très sévères, une séance quotidienne sur 3 semaines est préférable (50 heures sur 3 semaines).

Le traitement médicamenteux de première intention préconise la prescription des inhibiteurs de recapture de la sérotonine sélectifs (IRSS), et, dans un deuxième temps, le recours à la clomipramine uniquement après 2 à 3 essais d'IRSS sans succès. Cependant, le praticien, dans son choix de molécule de première intention, devra prendre en compte la possibilité d'efficacité supérieure pour la clomipramine dans certaines situations, la probabilité d'effets secondaires moindres pour les IRSS, et l'existence éventuelle de comorbidité associée.

En présence d'une réponse insuffisante au traitement initié ou d'une comorbidité associée, une stratégie d'augmentation avec associations médicamenteuses doit être envisagée avant de changer de molécule IRS.

En cas de résistance (moins de 25 % de réduction des scores sur l'échelle Y-BOCS) ou d'intolérance aux IRS, une autre monothérapie peut être envisagée : inhibiteurs de la monoamine oxydase (les IMAO non sélectifs type phénelzine ne sont plus à ce jour disponibles en France) ou venlafaxine.

L'association des TCC avec un traitement pharmacologique dépend du degré de sévérité du TOC, des capacités d'adhésion du patient et de ses ressources. Dans les formes sévères chez l'adulte, le traitement initial le plus adapté s'appuie sur la combinaison IRS et TCC.

Malgré un traitement bien conduit certains patients demeurent réfractaires (des critères de durée, de gravité, d'échec de traitement intensif conduit de façon détaillée et stricte ont été définis pour classer le patient dans la catégorie de TOC résistant).

I.2. Indication de la neurochirurgie fonctionnelle du TOC

Pour poser l'indication neurochirurgicale du TOC, on retiendra les critères suivants :

- âge : plus de 20 ans et moins de 65 ans ;
- évolution du TOC depuis au moins 5 ans ;
- souffrance significative et sévère ainsi qu'une altération majeure du fonctionnement psychosocial, attestées par l'évaluation clinique et la psychométrie ;
- traitement conventionnel (défini précédemment) depuis au moins 5 ans par médicaments et psychothérapie comportementale et cognitive. Ce traitement n'a pas apporté d'amélioration significative ou bien a dû être interrompu pour effets indésirables intolérables. Une amélioration de moins de 25 % sur l'échelle Y-BOCS définit la résistance aux traitements ;
- traitement approprié d'une comorbidité éventuelle ;
- pronostic considéré comme mauvais en l'absence d'intervention ;
- acceptation du patient, par consentement éclairé, de participer au programme d'évaluation préopératoire ainsi qu'au programme postopératoire de réhabilitation ;
- acceptation par le psychiatre référent du suivi postopératoire à long terme du patient.

I.3. Techniques chirurgicales

Des techniques neurochirurgicales ont été développées depuis de nombreuses années, dans l'espoir d'améliorer le handicap chez les patients ayant une forme sévère et résistante de TOC. Les études ont montré un effet bénéfique de la chirurgie d'ablation chez les sujets TOC (le taux de réponse obtenu variait de 50 % à 67 % selon la technique lésionnelle employée : capsulotomie antérieure, cingulotomie antérieure, tractotomie subcaudée, leucotomie bilobaire). Néanmoins le caractère irréversible des lésions réalisées lors de cette chirurgie d'ablation et leurs complications éventuelles ont amené à proposer la stimulation cérébrale profonde, technique ciblée non lésionnelle, dans la prise en charge thérapeutique des personnes souffrant de TOC résistants.

Elle a pour avantage théorique la réversibilité de l'effet, la possibilité d'ajuster les différents paramètres de stimulation (fréquence, voltage, durée d'impulsion) pour obtenir un résultat de qualité sans effets indésirables.

L'analyse de la littérature montre que les données sont encore très préliminaires mais on dispose à ce jour d'une expérience de la technique dans d'autres indications (la stimulation cérébrale profonde est utilisée pour le traitement du tremblement essentiel, de la maladie de Parkinson, de la dystonie, de l'épilepsie, et plus récemment dans le syndrome de Gilles de la Tourette). Les complications relevées dans ces indications sont relativement rares, mais leur gravité doit néanmoins être bien comprise du patient : de 1-2 % pour l'hémorragie intracérébrale à 3-4 % pour les infections pouvant nécessiter le retrait du matériel et une antibiothérapie adaptée. Lors de l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde pour le traitement du TOC, les effets secondaires sont restés limités dans les études retenues.

À ce jour, une dizaine de cas de patients souffrant de TOC traités par stimulation profonde a été signalée dans la littérature au niveau mondial. Les résultats peuvent être considérés comme positifs mais partiels pour la plupart d'entre eux sur les obsessions, compulsions et l'anxiété associée, permettant la reprise d'une certaine activité sociale. Dans la littérature analysée, le suivi est en moyenne de 18 mois. Cette technique est maîtrisée par quelques équipes multidisciplinaires, associant neurochirurgiens, neurologues, neurophysiologistes et neuroradiologues.

II. PERSPECTIVES

Il existe des résultats prometteurs mais préliminaires. Des questions essentielles restent à résoudre : tout d'abord quelle(s) cible(s) faut-il choisir chez ces patients ? Contrairement à la maladie de Parkinson, pour laquelle la cible est actuellement largement acceptée, il existe différentes cibles potentielles pour la stimulation en cas de TOC : noyau accumbens, complexe centro-médian parafasciculaire, noyau sous-thalamique. Le choix de la cible optimale est encore à déterminer.

Les données à long terme ne sont pas encore disponibles.

Une étude nationale multicentrique sur le traitement du TOC résistant par stimulation profonde a été mise en place sous l'impulsion de centres pilotes, afin de confirmer ces premiers résultats, d'une part, et de répondre aux questions restées en suspens, d'autre part.

METHODE GENERALE DE TRAVAIL

I. INTRODUCTION

La méthode de travail de l'Anaes se fonde sur l'analyse de la littérature et sur des réunions avec un groupe de travail ainsi que sur l'analyse critique d'un groupe de lecture consulté par courrier.

Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthodologie et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Ce document a été discuté lors de 2 réunions par les membres du groupe de travail. Le groupe de lecture a été consulté par courrier et a donné un avis sur le document.

II. SOCIETES SAVANTES CONSULTEES

Dans un premier temps, les principales sociétés savantes concernées par le sujet ont été consultées (*tableau 1*) afin qu'elles proposent des experts susceptibles de participer à ces deux groupes.

Tableau 1. Liste des sociétés savantes consultées.

Association des neurologues libéraux de langue française
Association française de psychiatrie
Association française de thérapie comportementale et cognitive
Association francophone de formation et de recherche en thérapie comportementale et cognitive
Collège des enseignants de neurologie
Collège national de psychiatrie
Collège national des neurochirurgiens français
Collège national des neurologues des hôpitaux généraux
Fédération française de neurologie
Fédération française de psychiatrie
Société de neurochirurgie de langue française
Société de neurophysiologie clinique de langue française
Société française de neurochirurgie
Société française de neurologie
Société française de neuroradiologie

III. GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE

Les membres de chacun des groupes ont été sélectionnés à partir de la liste des professionnels proposés par les sociétés savantes contactées, complétés par des membres des groupes de travail et des groupes de lecture du rapport d'étape de 2002 de l'Anaes « Évaluation de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson idiopathique ».

Chacun des groupes a été constitué de façon à réunir des professionnels de santé de diverses compétences et ayant un mode d'exercice public ou privé.

III.1. Groupe de travail

Le groupe de travail comprenait 21 membres (*tableau 2*) et incluait 9 neurochirurgiens, 7 psychiatres, 3 neurologues, 1 neuroradiologue, 1 neurophysiologue.

Tableau 2. Membres du groupe de travail.

Identité	Spécialité	Lieu d'exercice
M. le Dr Jean-Luc BARAT	Neurochirurgien	Hôpital privé Clairval - Marseille (13)
M. le Pr Alim Louis BENABID	Neurochirurgien	CHU de Grenoble - Hôpital A. Michallon - Grenoble (38)
M. le Dr Jacques BENEZECH	Neurochirurgien	Clinique du Millenaire - Montpellier (34)
M. le Pr Serge BLOND	Neurochirurgien	CHRU - Hôpital Roger-Salengro - Lille (59)
M. le Dr Frédéric CHAPELLE	Psychiatre	Cabinet médical - Toulouse (31)
M. le Dr Jean COTTRAUX	Psychiatre des hôpitaux	Hôpital neurologique - Lyon (69)
M. le Pr Emmanuel CUNY	Neurochirurgien	CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin-Tripode - Bordeaux (33)
M. le Pr Michel DESGEORGES	Neurochirurgien	Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce - Paris (75)
M. le Pr Alain DESTEE	Neurologue	Hôpital Roger-Salengro (CHRU) - Lille (59)
M. le Pr Bertrand DEVAUX	Neurochirurgien	Centre hospitalier Sainte-Anne - Paris (75)
M. le Pr Didier DORMONT	Neuroradiologue	Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - Paris (75)
M. le Dr Denys FONTAINE	Neurochirurgien	CHU de Nice - Hôpital Pasteur - Nice (06)
M. le Dr Elie HANTOUCHE	Psychiatre	Cabinet médical - Paris (75)
M. le Dr Jean-Luc HOUETO	Neurologue	Hôpital de la Miletrie - Poitiers (86)
M. le Dr Philippe KAHANE	Neurologue	CHU de Grenoble - Grenoble (38)
M. le Dr Franck LAMAGNERE	Psychiatre	Cabinet médical - Paris (75)
M. le Pr Jean-Paul NGUYEN	Neurochirurgien	Groupement hospitalier universitaire Sud – Créteil (94)
M. le Dr Luc MALLET	Psychiatre, chargé de recherche	Inserm – Paris (75)
M. le Pr Bruno MILLET	Psychiatre	CHU Pontchaillou - Rennes (35)
M. le Dr Bernard PIDOUX	Neurophysiologue clinicien	Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - Paris (75)
M. le Dr Alain SAUTERAUD	Psychiatre	Cabinet médical - Bordeaux (33)

III.2. Groupe de lecture

Le groupe de lecture comprenait 21 membres (*tableau 3*) et incluait 7 neurologues, 3 neurochirurgiens, 4 psychiatres, 2 pédopsychiatres, 1 psychotérapeute, 1 professeur de psychologie clinique, 1 infirmière, 2 membres de l'AFTOC (association d'usagers).

Tableau 3. Membres du groupe de lecture.

Identité	Spécialité	Lieu d'exercice
Mme le Pr Martine BOUVARD	Professeur de psychologie clinique	Département de psychologie, université de Savoie - Chambéry (73)
Mme le Dr Frédérique BRUDON	Neurologue	Cabinet médical - Villeurbanne (69)
M. le Dr Serge CHASSAGNON	Neurologue	Clinique neurologique - Strasbourg (67)
M. le Pr Philippe CORNU	Neurochirurgien	Paris (75)
M. le Pr Philippe DAMIER	Neurologue	Hôpital G. & R. Laennec - Nantes (44)
M. le Dr Patrick DAVOUS	Neurologue	Centre hospitalier Victor-Dupouy - Argenteuil (95)
Mme Estelle DELEBURY	Infirmière	CHU de Grenoble - Hôpital A. Michallon - Grenoble (38)
M. Christophe DEMONFAUCON	Président de l'ass.	AFTOC - Chateaufort (78)
M. le Pr Roger GIL	Neurologue	Faculté de médecine - Poitiers (86)
M. le Dr Jean-Michel HAVET	Psychiatre	CHU hôpital Debré - Reims (51)
M. le Dr Frédéric KOCHMAN	Pédopsychiatre	EPSM agglomération lilloise (59)
Mme Célia LE FALHER	Bénévole	AFTOC - Paris (75)
M. le Pr Jean Jacques LEMAIRE	Neurochirurgien	Hôpital Gabriel-Monpied - Clermont-Ferrand (63)
M. le Dr Jacques LEVEAU	Pédopsychiatre	Cabinet médical - Fontainebleau (77)
M. le Dr Antoine PELISSOLO	Psychiatre	Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Paris (75)
M. le Dr Alain PERROUD	Psychiatre	Clinique des Vallées - Ville-la-Grand (74)
M. le Pr Alain ROUGIER	Neurochirurgien	Hôpital Pellegrin-Tripode - Bordeaux (33)
Mme le Pr Christine TRANCHANT	Neurologue	Hôpitaux universitaires - Strasbourg (67)
M. le Dr Christian VASSEUR	Psychiatre	Association française de psychiatrie - Paris (75)
M. le Dr Luis VERA	Psychothérapeute	Centre hospitalier Sainte-Anne - Paris (75)
M. le Dr François VIALLET	Neurologue	Centre Hospitalier du Pays d'Aix – Aix-en-Provence (13)

III.3. Divulgarion de conflits d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

IV. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

IV.1. Sources d'information

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France).
- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)* ;
- Internet.

IV.2. Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis par les chefs de projet.

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche et les résultats en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée ; dans ce tableau lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur.

Tableau 4. Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nbre de réf.
TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS			
RECOMMANDATIONS		1994/2004	23
Étape 1	(<i>obsessive compulsive disorder</i> OU <i>trouble obsessionnel compulsif</i>) [titre, résumé] OU <i>obsessive compulsive disorder</i>		
ET			
Étape 2	<i>guideline*</i> [titre] OU <i>recommendation*</i> [titre] OU <i>practice guideline*</i> OU <i>guideline*</i> OU <i>health planning guidelines</i> OU <i>recommendation</i> OU <i>guideline</i> [type publication] OU <i>practice guideline</i> [type publication] OU <i>consensus...conference*</i> [titre, résumé] OU <i>consensus...statement*</i> [titre, résumé] OU <i>consensus development conferences</i> OU <i>consensus development conferences, NIH</i> OU <i>consensus development conference</i> [type publication] OU <i>consensus development conference, NIH</i> [type publication] OU <i>consensus conference</i>		
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		1994/2004	25
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>metaanalys*</i> [titre] OU <i>meta...analys*</i> [titre] OU <i>meta-analysis</i> OU <i>meta analysis</i> OU <i>metaanalysis</i> OU <i>meta-analysis</i> [type publication] OU <i>systematic...review</i> [titre, résumé]		

GÉNÉTIQUE DES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS		
TOUS TYPES DE DOCUMENTS		1984/2004 133
Étape 4	<i>obsessive compulsive disorder/genetics</i>	
OU		
Étape 5	<i>(obsessive compulsive disorder OU trouble obsessionnel compulsif) [titre, résumé] OU obsessive compulsive disorder) ET (genetic* [titre] OU genetics OU genetic phenomena OU genes OU chromosomes)</i>	
PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE		
TOUS TYPES DE DOCUMENTS		1994/2004 45
Étape 1		
ET		
Étape 6	<i>decision [titre] OU strateg* [titre] OU first intention [titre, résumé] OU secondary intention [titre, résumé] OU short term therapy [titre, résumé] OU long term therapy [titre, résumé] OU first line therapy [titre, résumé] OU step care therapy [titre, résumé] OU stepcare therapy [titre, résumé] OU patient care planning OU case management OU critical pathways OU disease management OU clinical protocols OU decision support techniques OU decision making, computer-assisted OU decision trees OU decision theory OU decision support systems, clinical</i>	
IMAGERIE FONCTIONNELLE		
RECOMMANDATIONS		1990/2004 3
Étape 7	<i>(obsessive-compulsive disorder OU trouble obsessionnel compulsif) [titre, résumé] OU obsessive compulsive disorder) ET (functional...imaging [titre, résumé] OU functional imaging OU diagnostic imaging OU radiodiagnosis)</i>	
OU		
Étape 8	<i>obsessive compulsive disorder/radionuclide imaging</i>	
ET		
Étape 2		
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		1990/2004 3
(Étape 7 OU Étape 8) ET Étape 3		
REVUES GÉNÉRALES		1990/2004 59
(Étape 7 OU Étape 8)		
ET		
Étape 9	<i>review...effectiveness [titre] OU review literature OU review OU bibliographic review OU review literature [type publication] OU review, academic [type publication]</i>	
ESSAIS CLINIQUES		1990/2004 11
(Étape 7 OU Étape 8)		
ET		
Étape 10	<i>random* [titre] OU randomized controlled trial* OU single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU double blind study OU randomized controlled trial [type publication] OU random allocation OU randomization OU cross-over studies OU crossover procedure</i>	
ÉTUDES DE COHORTES		1990/2004 19
(Étape 7 OU Étape 8)		
ET		
Étape 11	<i>cohort...stud* [titre] OU cohort stud* OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up OU prospective stud*</i>	
PSYCHOTHÉRAPIE		
REVUES GÉNÉRALES DE LA LITTÉRATURE		1994/2004 39
Étape 1		
ET		
Étape 12	<i>behavior therapy OU cognitive therapy</i>	
ET		
Étape 9		
ESSAIS CLINIQUES		1994/2004 38
Étape 1 ET Étape 12 ET Étape 10		
ÉTUDES DE COHORTES		1994/2004 48
Étape 1 ET Étape 12 ET Étape 11		

TRAITEMENT PAR ANTIDÉPRESSEURS

REVUES GÉNÉRALES DE LA LITTÉRATURE	1994/2004	23
Étape 1 ET Étape 13	<i>antidepressive agents</i> OU <i>antidepressive agents, second generation</i> OU <i>antidepressive agents, tricyclic</i> OU <i>antidepressant agent</i>	
ET Étape 9		
ESSAIS CLINIQUES	1994/2004	22
Étape 1 ET Étape 13 ET Étape 10		
ÉTUDES DE COHORTES	1994/2004	11
Étape 1 ET Étape 13 Et Étape 11		

TRAITEMENT PAR PSYCHOCHIRURGIE

TOUS TYPES DE DOCUMENTS	1984/2004	136
Étape 1 ET Étape 14 OU Étape 15	<i>Psychosurgery</i> [titre, résumé] OU <i>psychosurgery</i> <i>Capsulotomy</i> [titre, résumé] OU <i>internal capsule/surgery</i> OU <i>capsula interna/surgery</i> OU <i>gyrectomy</i> [titre, résumé] OU <i>cingulotomy</i> [titre, résumé] OU <i>gyrus cinguli/surgery</i> OU <i>cingulate gyrus/surgery</i> OU <i>tractotomy</i> [titre, résumé] OU <i>caudate nucleus/surgery</i> OU <i>frontal lobe/surgery</i> OU <i>tractotomy</i> OU <i>leucotomy</i> [titre, résumé] OU <i>leukotomy</i> [titre, résumé] OU <i>limbic system/surgery</i>	

**TRAITEMENTS AUTRES QUE
PSYCHOTHÉRAPIE, ANTIDÉPRESSEURS, PSYCHOCHIRURGIE**

REVUES GÉNÉRALES DE LA LITTÉRATURE	1994/2004	42
Étape 16	<i>obsessive compulsive disorder/therapy</i> OU <i>obsessive compulsive disorder/rehabilitation</i>	
SAUF Étape 17 ET Étape 9	Étape 1 ET (Étape 12 OU Étape 13 OU Étape 14 OU Étape 15)	
ESSAIS CLINIQUES	1994/2004	13
[Étape 16 SAUF Étape 17] ET Étape 10		
ÉTUDES DE COHORTES	1994/2004	20
[Étape 16 SAUF Étape 17] ET Étape 11		

TRAITEMENT PAR STIMULATION DU SYSTÈME NERVEUX

TOUS TYPES DE DOCUMENTS	1994/2004	34
Étape 1 ET Étape 18	<i>deep Brain Stimulation</i> [titre, résumé] OU <i>DBS</i> [titre, résumé] OU <i>electric stimulation therapy</i> OU <i>electric stimulation</i> OU <i>electrodes</i> OU <i>electrostimulation therapy</i> OU <i>electrostimulation</i>	
	Nombre total de références obtenues	758
	Nombre total d'articles analysés	236
	Nombre d'articles cités	137

INTRODUCTION

Alors que le trouble obsessionnel compulsif (TOC) était considéré autrefois comme relativement rare dans la population générale, les données épidémiologiques américaines et anglaises montrent que le TOC toucherait environ 2 % de la population adulte. Le TOC serait ainsi la 4^e pathologie psychiatrique la plus fréquente après les troubles phobiques, les troubles liés aux toxiques (alcool et drogue) et les troubles dépressifs (1). Le début de la maladie est précoce, son évolution est chronique dans la plupart des cas (2).

Les antidépresseurs sérotoninergiques, les thérapies comportementales et cognitives ainsi que l'association des deux traitements (médicamenteux et psychothérapeutique) sont proposés pour la prise en charge thérapeutique du TOC.

Dans certains cas sévères, il existe une résistance des symptômes aux différents traitements conventionnels conduisant à un handicap et à des souffrances majeures, avec leurs répercussions familiales et socio-économiques.

Ces troubles obsessionnels compulsifs résistants sont un véritable problème de santé publique de par la gravité de la pathologie et ses conséquences sur la qualité de vie des patients.

Le succès remporté par la stimulation cérébrale profonde, technique de neurochirurgie fonctionnelle *a priori* réversible, dans la maladie de Parkinson, et la découverte de l'efficacité de cette technique (3) sur les TOC de patients parkinsoniens ont posé la question de son utilisation dans les TOC résistants.

L'avènement de techniques de micro-localisation par imagerie, par électrophysiologie, permet désormais de cibler précisément un groupe de neurones impliqué dans la physiopathologie de certaines maladies psychiatriques.

L'avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé du 25 avril 2002 sur « La neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères » (4) était mesuré mais favorable à « ces techniques [qui] peuvent trouver dans le domaine psychiatrique un champ d'application réduit à certaines pathologies résistantes aux thérapeutiques habituelles et particulièrement invalidantes telles que les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ».

Une étude nationale multicentrique concernant la technique dite de neurostimulation profonde a été mise en place à l'initiative de l'AP-HP (5). Cette technique suscite donc de nouveaux espoirs pour les patients ; l'Association française de personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs (AFTOC) s'est fortement mobilisée pour en connaître la validité et en faire éventuellement bénéficier les personnes souffrant de TOC résistants (voir texte de l'association en *annexe 1*).

Dans ce contexte, la Direction générale de la santé a chargé initialement l'Anaes d'évaluer et de préciser les indications de la neurochirurgie fonctionnelle dans les troubles obsessionnels compulsifs résistants. Au cours de l'élaboration des travaux, les remarques des professionnels et des patients ont contribué à élargir le thème en intégrant d'une part la prise en charge du TOC en général, et d'autre part, une revue des techniques neurochirurgicales.

ARGUMENTAIRE

I. QU'EST-CE QUE LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR, texte révisé) élaboré par l'*American Psychiatric Association* (6) décrit le trouble obsessionnel compulsif par la présence d'obsessions et de compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner une souffrance ou une perte de temps importante (plus d'une heure par jour) ou qui interfèrent de façon significative avec les activités quotidiennes du sujet, son fonctionnement professionnel (ou scolaire) ou ses activités ou relations sociales habituelles.

Les obsessions sont des pensées, des images ou des impulsions persistantes qui font intrusion dans la conscience en générant de l'anxiété. Les compulsions sont des actes répétitifs ou des actes mentaux que l'individu se sent obligé d'accomplir en réponse à une obsession, et cela même s'il les sait dénués de sens ou excessifs.

Alors que le trouble obsessionnel était considéré autrefois comme relativement rare dans la population générale, les données épidémiologiques montreraient que la prévalence du TOC vie entière se situe entre 1,9 % et 3,2 % dans la population générale. La prévalence situe le TOC au quatrième rang de fréquence parmi les troubles psychiatriques, après les phobies, la dépendance à l'alcool et aux drogues, et les troubles dépressifs (1). Des enquêtes réalisées parmi des nouveaux patients consultant en psychiatrie mettent en évidence une prévalence du TOC (selon les critères diagnostiques du TOC) de 9,2 % (7).

Il y a globalement autant d'hommes que de femmes qui souffrent du TOC. C'est une maladie du sujet jeune puisque 65 % des patients adultes décrivent un début avant l'âge de 25 ans et environ 1/3 dès l'enfance. L'âge de début est typiquement entre 8 et 18 ans, en moyenne à l'âge de 12 ans. La maladie débute après 35 ans chez seulement 15 % des patients. Une étude récente (2) a observé l'apparition du TOC dans une population de 10 438 enfants âgés de 5 à 15 ans : la prévalence augmente régulièrement avec l'âge des enfants pour se rapprocher progressivement des chiffres observés chez l'adulte.

II. GENETIQUE

Des éléments en faveur d'une origine génétique de la maladie ont été rassemblés dans une revue non systématique de la littérature (8) : existence de formes familiales, maladie plus fréquente chez les parents au premier degré d'un sujet atteint que dans la population générale. Les arguments principaux sont résumés dans le *tableau 1*.

Tableau 1. Arguments en faveur de l'existence d'un substrat génétique pour le TOC.

Études*	Argument relevé dans l'étude
Swedo <i>et al.</i> , 1989 (9) Lenane <i>et al.</i> , 1990 (10)	Existence d'une histoire familiale pour 25-30 % des enfants et adolescents ayant un TOC sévère
Rasmussen et Tsuang, 1986 (11)	Taux de personnalité TOC chez les parents au premier degré d'un enfant TOC significativement plus élevé que chez les témoins
Robins <i>et al.</i> , 1984 (12) Karno <i>et al.</i> , 1988 (13)	Taux de personnalité TOC chez les parents au premier degré de patients TOC significativement plus élevé que dans la population générale

* : ces études ont été analysées dans la revue de synthèse de Aouizerate *et al.* (8).

II.1. Études chez les jumeaux

Des études chez les jumeaux ont suggéré une influence de la génétique dans cette pathologie avec une ressemblance intra-paires supérieure chez les monozygotes par rapport aux dizygotes.

Deux revues non systématiques (14,15) ont colligé les résultats d'études de concordance pour la maladie chez des jumeaux. Trois études (16-18) y étaient décrites ; leurs résultats sont résumés dans le *tableau 2* : ils montrent un taux de concordance élevé.

Tableau 2. Résultat des études de concordance analysées pour le TOC chez des jumeaux.

Études*	Effectif	Taux de concordance
Rasmussen et Tsuang, 1984 (16)	51 jumeaux monozygotes	63 %
Carey et Gottesman, 1981 (17)	15 paires de jumeaux homozygotes 15 paires dizygotes	87 % <i>versus</i> 47 %
Clifford <i>et al.</i> , 1984 (18)	419 paires de jumeaux	47%

* : ces études ont été analysées dans les revue de Grados *et al.* (14) et de Rasmussen (15).

Cent huit frères et sœurs jumeaux atteints du syndrome de Gilles de la Tourette et présentant des manifestations de type 1 (rituels de vérification, agressivité, obsessions à contenu sexuel ou religieux) et 2 (obsessions et rituels de symétrie et rangements) observées dans le TOC ont été sélectionnés ainsi que leurs parents (54 pères et 54 mères) pour une analyse de ségrégation (19). L'analyse suggérait une hérédité familiale génétique ou environnementale, et une possible transmission génétique en dominance pour les facteurs 1 et 2.

Hudziak *et al.* (20) ont conduit une étude aux Pays-Bas et aux États-Unis chez des paires de jumeaux, afin de déterminer l'influence des composantes génétiques et environnementales sur l'expression clinique des TOC. Aux Pays-Bas, 4 246 paires de jumeaux de 7 ans, 2 841 paires de 10 ans et 1 562 paires de 12 ans ont participé à cette étude, ainsi que 1 461 paires de différents âges (moyenne d'âge 9 ans) aux États-Unis. Cette modélisation a révélé l'influence de la génétique (qui comptait pour environ 55 % du modèle) et de l'environnement (pour 45 % environ). Par contre, elle ne montrait pas d'effet de dominance ni d'effet de sexe.

II.2. Études familiales

Pauls *et al.* (21) ont montré une augmentation significative du taux de prévalence de la maladie chez les 466 parents au premier degré de 100 sujets atteints, comparativement à un groupe témoin de 113 sujets parents au premier degré de 33 individus sains. Des interviews structurées [*National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule* (DIS) chez les adultes, et version pédiatrique (KIDDIE-SADS-E) chez les sujets de moins de 18 ans] ont été réalisées par des enquêteurs entraînés. L'histoire familiale était relevée également. Deux investigateurs indépendants ont établi le diagnostic sur les critères du DSM-III-R. Le taux de sujets présentant un TOC était significativement plus élevé chez les parents de sujets TOC que chez les parents du groupe contrôle (risque relatif 10,3 dans le premier groupe contre 1,9 dans le groupe contrôle, $p < 0,005$) ; le diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette ou autres tics était également significativement plus élevé chez les parents de sujets TOC (4,6 *versus* 1,0, $p = 0,05$).

Une étude portant sur 54 probants (TOC avéré) (22) a corrélé l'expression de la maladie avec le caractère familial ou sporadique de la maladie. Onze pour cent des probants avaient une histoire familiale de TOC et ce diagnostic concernait 3,5 % des parents au premier degré. Cette étude suggérait le caractère familial de la maladie et montrait l'absence de différence d'expression clinique entre les formes familiales et non familiales. Une autre étude (23) suggérait une hétérogénéité plus forte pour le TOC que pour le syndrome de Gilles de la Tourette et une multiplicité probable des étiologies pour le TOC (analyse de ségrégation pour 107 familles TOC).

Nestadt *et al.* (24) ont confirmé que le TOC se manifestait comme une pathologie héréditaire, avec un risque 1,5 fois plus élevé chez les sujets ayant un parent affecté. Ils ont proposé, après analyse de ségrégation chez 86 familles avec une fille comme cas index, et 67 familles avec un garçon comme cas index, un modèle mendélien dominant avec effet de sexe.

II.3. Études de liaison

Un protocole de recherche est en cours aux États-Unis (*Genetics of Obsessive-Compulsive Disorder Collaborative Study*) afin de recruter 300 patients présentant un TOC, et de réaliser une recherche systématique de locus dans l'hypothèse d'un gène dominant (25).

Enfin, des types de comportement ont été corrélés avec différents types de transmission génétique des comorbidités et des réponses particulières au traitement (26).

II.4. Gènes candidats

Des études de ségrégation ont mis en évidence des liaisons entre les polymorphismes de gènes du système sérotoninergique ou dopaminergique et l'expression clinique de la maladie (27). Des gènes candidats en relation avec ce système ont été testés. Des associations ont été trouvées (8) ; les gènes concernés sont décrits dans le *tableau 3*.

Tableau 3. Associations positives avec des gènes candidats - Revue non systématique de Aouizerate *et al.*, 2004 (8).

Études	Gène impliqué
Mundo, 2000	5HT1D β
Enoch, 1998	5HT2A
Bengel, 1999 ; McDougle, 1999	5 HT transporteur
Karayorgou, 1999 ; Camarena, 2001	Monoamine oxidase A

Walitza *et al.* (28) ont confirmé une liaison entre la maladie et le gène 5HT2A chez l'enfant. Meira-Lima *et al.* (29) ont montré une association entre la maladie et une variante allélique du gène codant pour le récepteur de type 2A à la sérotonine.

Ces liens n'étaient pas systématiquement confirmés dans les autres analyses de ségrégation (30) : la distribution statistique des polymorphismes des gènes TPH (tryptophane hydroxylase), HTR2A (récepteur à la sérotonine 2A), HTR2C (récepteur à la sérotonine 2C), 5HTT (transporteur de la sérotonine), DRD4 (récepteur à la dopamine D4) et DAT 1 (transporteur de la dopamine), ne différait pas entre les patients et les sujets contrôles.

La responsabilité de certains gènes (tryptophane hydroxylase 5HT2C) a ensuite été écartée (8). D'autres familles de gènes ont été testées : gènes du système dopaminergique et COMT (catéchol-O-méthyltransférase). Des liaisons ont été mises en évidence par exemple pour le gène codant pour le sous-type D4 (31).

Enfin des analyses de ségrégation ont été réalisées en dehors du système dopaminergique et sérotoninergique, et des liaisons ont été trouvées par exemple avec le facteur neurotrophique cérébral BDNF (32).

Les connaissances actuelles suggèrent un substrat génétique pour la maladie : les études familiales sont en faveur d'une transmission héréditaire ; les analyses de ségrégation ont mis en évidence des liaisons avec des gènes codants pour des protéines des systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et pour des facteurs en dehors de ces systèmes. Les mutations n'ont pas été formellement identifiées. L'élucidation des mécanismes génétiques impliqués dans la maladie est compliquée par deux phénomènes (33) : l'hétérogénéité clinique et l'absence de connaissance des mécanismes moléculaires.

II.5. Neuro-immunologie

L'hypothèse neuro-immunologique est étayée par des observations sur la chorée de Sydenham, considérée comme une maladie auto-immune secondaire à une affection à streptocoque β hémolytique (34).

Les études longitudinales de cohortes d'enfants atteints de TOC ont identifié un sous-groupe caractérisé par un début très brutal de la maladie ou son exacerbation, et dans lequel un tiers des patients présentait des mouvements choréiformes. Chez quelques-uns de ces enfants un antécédent d'infection à streptocoque β hémolytique était retrouvé. Un groupe d'étude basé à l'*US National Institute of Mental Health* a développé des critères diagnostiques pour cette affection nommée PANDAS (pour *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection*) (35).

De plus, dans une cohorte comportant 54 enfants présentant un syndrome PANDAS et 157 parents au premier degré (100 parents, 57 frères et sœurs), Lougee *et al.* (36) ont montré l'influence des facteurs génétiques et/ou environnementaux : 39 % des cas index avaient au moins un parent ou un membre de la fratrie avec une histoire de tic moteur vocal ; 26 % avaient au moins un parent ou un membre de la fratrie diagnostiqué comme présentant un TOC.

Les études familiales et de ségrégation ont montré l'influence de facteurs génétiques et/ou environnementaux dans la genèse de la maladie. Les causes de celle-ci ne semblent pas univoques. Le déterminisme pourrait en être polygénique et multifactoriel.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Ce chapitre a été écrit d'après les documents préparatoires à l'étude nationale multicentrique sur le traitement du TOC par stimulation profonde (5,37), financée par le PHRC 2003 (AOM03141) et dont le promoteur est l'AP-HP.

Les connaissances sur la physiopathologie de la maladie, qui reste encore imparfaitement comprise, reposent sur les données cliniques et paracliniques. Elles sont importantes à prendre en compte pour la détermination des cibles du traitement.

L'association des TOC avec d'autres pathologies touchant le mouvement (maladie de Parkinson et syndrome de Gilles de la Tourette) avait depuis longtemps suggéré que les noyaux gris centraux jouaient un rôle central dans la pathogénie du TOC. Les noyaux gris centraux ont pour rôle d'intégrer les afférences variées en provenance du cortex, de les intégrer et de modifier, *via* les boucles cortico-sous-corticales spécifiques, le fonctionnement du cortex frontal, lequel va sélectionner certains programmes moteurs et/ou cognitifs.

Le fonctionnement du système sous-cortico-frontal est ainsi fondé sur des réseaux neuronaux reliant diverses structures (striatum, globus pallidum interne et externe) et leurs connexions vers le cortex frontal *via* le thalamus.

Deux circuits, orbitofrontal et préfrontal dorsolatéral, semblent jouer un rôle particulier dans la physiopathologie des TOC. Ces deux circuits ont des propriétés fonctionnelles bien distinctes. Si le circuit orbitofrontal a un effet activateur au niveau du relais thalamique, la mise en jeu du circuit préfrontal dorsolatéral se traduit par une inhibition thalamique.

Une perturbation de l'équilibre entre ces deux boucles allant dans le sens d'une hyperactivité du circuit orbitofrontal et d'un hypofonctionnement de la boucle préfrontale dorsolatérale pourrait sous-tendre les manifestations cliniques du TOC. Le circuit orbitofrontal s'activerait sans fin, conduisant à l'émergence de pensées obsédantes intrusives autour de phénomènes incontrôlés de « soucis, doutes et culpabilité excessifs » ainsi qu'à l'irruption compulsive de séquences comportementales répétitives de routine et/ou d'habitudes. Ces réponses comportementales sont destinées à diminuer l'anxiété générée par une situation pour atteindre un niveau compatible avec un fonctionnement normal.

L'hypothèse de l'implication d'un dysfonctionnement du circuit orbito-fronto-striato-thalamocortical dans le TOC est confortée par les données cliniques et la neuro-imagerie fonctionnelle.

III.1. Données neuropsychologiques

Une étude comparative (38) a montré une déficience de la capacité visuelle mémorielle et un dysfonctionnement de la fonction exécutive chez les sujets atteints de TOC liés à des anomalies de perfusion cérébrale. Quatorze sujets TOC et 14 contrôles ont subi une batterie de tests (*tableau 4*) destinés à tester la fonction exécutive et la capacité mémorielle visuelle pendant que le débit sanguin cérébral (rCBF) était étudié en 99 mTc-hexamethyl-propylèneamine-oxime *Single Photon Emission Computed Tomography* (HMPAO-SPECT). Des corrélations positives ont été observées entre les résultats du *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) et le rCBF dans les régions frontale et cingulaire antérieure.

Les erreurs de type persévération au WCST étaient corrélées négativement avec le rCBF dans le thalamus droit. L'étude suggérait un dysfonctionnement dans le circuit frontal et sous-cortical plus prononcé à droite.

Tableau 4. Fonctions déficientes chez les sujets TOC et tests perturbés dans les études, d'après Lacerda *et al.*, 2003 (38).

Fonction exécutive	<i>Word Fluency Test, Trail Making Test, Working Memory Test, Stroop Test, Wisconsin Card Sorting Test</i>
Capacité visuelle mémorielle	<i>Rey Osterrieth Complex Figure Test</i>

Les dysfonctions cognitives mises en évidence dans le TOC concernent principalement les déficiences des fonctions mémorielles et visuo-spatiales, le contrôle des émotions et l'inhibition des réponses comportementales.

Les résultats des études neurophysiologiques et neuropsychologiques convergent pour mettre en cause la responsabilité de circuits impliquant le cortex préfrontal et les ganglions de la base.

III.2. Données d'imagerie

Dans ce paragraphe sont analysées : une revue non systématique (39) faisant le point sur les résultats des études de neuro-imagerie sur la période 1980-1995 et des études publiées postérieurement sur le même thème.

Le résultat le plus constant des différentes études d'imagerie cérébrale analysées dans la revue de Cottraux et Gérard (39) était l'hyperfonctionnement des régions orbitofrontales chez les sujets TOC. Ce fait expérimental était retrouvé pour 70 % des 27 études. L'implication des noyaux gris centraux était retrouvée dans 55 % des études avec des variations en hypo ou hyperfonctionnement.

De plus, ces études mettaient en corrélation le type de compulsion avec un schéma spécifique d'activation corticale (*tableau 5*).

Tableau 5. Activation corticale selon le type de trouble obsessionnel généré par la présentation d'images de rituels - Revue non systématique de Cottraux et Gérard, 1998 (39).

Rituels de comptage	Rituels de lavage	Accumulateurs
Régions préfrontales dorsales (cortex préfrontal dorsolatéral et cortex cingulaire antérieur et dorsal)	Cortex ventrolatéral et régions limbiques (orbitofrontal et cingulaire antérieur)	Cortex préfrontal ventral et limbique

III.2.1. Études au repos

— *Études de neuro-imagerie anatomique*

Douze études de la revue de Cottraux et Gérard (39) étaient des études structurales au cours d'une induction des symptômes (activation), réalisées avec scanographie et IRM.

Cinq de ces études ne trouvaient aucune différence entre les sujets TOC et les individus normaux, tandis que les autres suggéraient des anomalies au niveau des noyaux caudés ou de la substance blanche (*tableau 6*).

Tableau 6. Etudes structurales d'activation : imagerie cérébrale des patients atteints de TOC *versus* sujets normaux - Revue non systématique de Cottraux et Gérard, 1998 (39).

Études	Technique	Résultat
Insel, 1983	CT	TOC = contrôles
Behar, 1984	CT	Augmentation du ratio ventricule/cerveau
Luxenberg, 1988	IRM	Noyaux caudés de taille inférieure chez les TOC
Garber, 1989	IRM	Anomalie de la substance blanche chez les TOC
Kellner, 1991	IRM	TOC = contrôles
Scarone, 1992	IRM	Noyaux caudés de taille supérieure chez les TOC
Stein, 1993	CT	TOC = contrôles
Calabrese, 1993	IRM	Noyaux caudés asymétriques chez les TOC
Robinson, 1995	IRM	Noyaux caudés de taille inférieure chez les TOC
Aylward, 1996	IRM	TOC = contrôles
Jenike, 1996	IRM	Anomalies de la substance blanche chez les TOC
Stein, 1997	IRM	TOC = contrôles

— *Études fonctionnelles*

Treize études de la revue de Cottraux et Gérard (39) portaient sur les anomalies du métabolisme au repos colligées par *Positron Emission Tomography* (PET) (*tableau 8*) et par SPECT (*tableau 8*).

Cinq de ces études comparant sujets TOC et contrôles n'ont pas trouvé de différence entre ces deux types de sujets pour les variables étudiées, tandis que 7 études ont mis en évidence un hypermétabolisme des régions orbitofrontales et pour certaines des noyaux gris centraux, notamment de la tête des noyaux caudés (*tableau 7*).

Tableau 7. Imagerie fonctionnelle de repos (différents modes de traitements confondus) - Revue non systématique de Cottraux et Gérard, 1998 (39).

Études	Traceur	Groupes comparés	Résultat chez les sujets TOC
Baxter, 1987	FDG PET	14 TOC, 14 normaux et 14 dépressifs	Hypermétabolisme du gyrus orbitaire G et des noyaux caudés bilatéraux
Baxter, 1988	FDG PET	10 TOC non dépressifs et 10 normaux	Hypermétabolisme du cortex orbitofrontal, cingulaire antérieur, de la tête des noyaux caudés
Mindus, 1989	[¹¹ G] PET	5 TOC et 5 sujets normaux	Hypométabolisme du cortex orbitofrontal G
Nordahl, 1989	Xe PET	Non décrit	Hypermétabolisme des régions fronto-orbitales pour les patients répondeurs au mCPP
Martinot, 1990	FDG PET	16 TOC et normaux	Hypométabolisme cortical (notamment préfrontal)
Swedo, 1989	FDG PET	18 adultes TOC précoces 18 normaux appariés	Hypermétabolisme : région fronto-orbitale gauche, cortex préfrontal bilatéral, région cingulaire antérieure
Sawle, 1991	O PET [¹⁸ F] dopa	6 TOC 6 normaux	Hypermétabolisme des régions fronto-orbitales, du cortex prémoteur et frontal

G : gauche ; D : droit ; mCPP : m-chlorophénylpipérazine.

Ces études plaident en faveur d'une implication des régions du cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur, ainsi que des noyaux de la base (*tableaux 7 et 8*).

Tableau 8. Imagerie fonctionnelle de repos SPECT - Revue non systématique de Cottraux et Gérard, 1998 (39).

Études	Traceur	Groupes comparés	Résultat chez les sujets malades
Machlin, 1991	[Tc] HMPAO	10 TOC, 8 normaux	Augmentation du flux prédominant dans les régions frontomédiales corrélée avec l'anxiété
Rubin, 1992	Xe SPECT	TOC et normaux	Absence de différence
Adams, 1993	[Tc] HMPAO	11 TOC, sujets normaux	Asymétrie de perfusion des ganglions de la base
Edmonstone, 1994	[Tc] HMPAO	12 TOC, dépression et sujets normaux	Diminution de la perfusion des noyaux gris centraux
Harris, 1994	[Tc] HMPAO	10 TOC, 7 normaux	Augmentation du flux prédominant dans les cortex frontal et cérébelleux, diminution de la perfusion dans les aires visuelles associatives
Lucey, 1995	[Tc] HMPAO	30 TOC, 30 normaux	Diminution de la perfusion dans le cortex frontal et temporal gauche, frontal inférieur droit, noyaux caudés et thalamus droit

Les résultats étaient *a priori* parfois contradictoires. Par exemple, l'étude de Harris et l'étude de Lucey (*tableau 8*) montrent, pour une même région, un hypermétabolisme ou un hypométabolisme. Mais ces divergences apparentes pouvaient s'expliquer par le type d'expression clinique différent et le statut de traitement différent de ces patients. Par exemple dans l'étude de Martinot (*tableau 7*) qui n'a pas confirmé l'hypermétabolisme, les patients avaient reçu un traitement pendant l'examen. Le statut des patients de l'étude de Mindus (*tableau 7*) n'était pas connu.

III.2.2. Études d'imagerie fonctionnelle au cours d'une activation

Sept études de la revue de Cottraux et Gérard (39) étaient des études fonctionnelles au cours d'une induction des symptômes, réalisées avec PET et SPECT (*tableau 9*). Au total, les études d'activation confirmaient une implication dans la maladie des ganglions de la base, en plus du cortex frontal. Les deux études avec groupe contrôle (40,41) suggéraient que les régions temporales pouvaient également être impliquées.

L'essai mené par Cottraux *et al.* (40) comparait le flux sanguin cérébral, visualisé par PET à H₂O¹⁵, chez 10 patients TOC non dépressifs avec symptômes de vérification, et 10 témoins en bonne santé avec ou sans activation. Les deux groupes de sujets présentaient une augmentation du flux cérébral dans les régions orbitofrontales, les noyaux caudés et le cortex temporal supérieur, mais une diminution de l'activité était notée dans les noyaux gris centraux après activation chez les patients TOC.

Rauch *et al.* (42) ont montré que les symptômes de vérification étaient concomitants d'une augmentation du flux cérébral dans le striatum, tandis que les symptômes de symétrie rangement correspondaient à une diminution de flux dans les mêmes zones. Les symptômes de lavage correspondaient à une augmentation du flux dans les zones cingulaires antérieures et le cortex orbitofrontal.

Phillips *et al.* (43) ont montré qu'il existait une activation différente en IRM fonctionnelle chez les sujets normaux et TOC, relativement à la projection d'images produisant une aversion chez les sujets TOC ayant des compulsions de type lavage ou vérification. Ces résultats ont été confirmés par Shapira *et al.* (44) chez 8 patients TOC ayant des préoccupations de contamination et 8 sujets appariés sur le sexe et l'âge. La visualisation des images provoquant le dégoût (*International Affective Picture System*) induisait en IRM fonctionnelle une distribution de l'activation cérébrale différente dans les deux groupes de sujets.

Tableau 9. Études fonctionnelles des anomalies du métabolisme colligées en PET et en SPECT - Revue non systématique de Cottraux et Gérard, 1998 (39).

Études	Traceur	Méthodes d'activation	Résultat : modification du métabolisme ou du flux cérébral chez les sujets TOC
Zohar, 1989	SPECT	Stimulation <i>in vivo</i>	Diminution du flux cérébral dans la région pariéto-occipitale. Augmentation du flux cérébral dans la région temporale
Hollander, 1991	SPECT	mCPP	Augmentation du flux cérébral dans la région frontale
McGuire, 1994	O PET	Stimulation <i>in vivo</i>	Corrélation positive entre les symptômes et le flux cérébral dans le gyrus frontal droit inférieur, les noyaux caudés, le putamen, le globus pallidus, thalamus, l'hippocampe, le gyrus cingulaire postérieur ; corrélation négative entre les symptômes et le flux cérébral dans le cortex frontal droit et la région temporo-pariétale
Rauch, 1994	O PET	Stimulation <i>in vivo</i>	Augmentation du flux cérébral dans le noyau caudé droit, le cortex cingulaire gauche antérieur et le cortex orbitofrontal
Hollander, 1995	SPECT	mCPP	Augmentation de la perfusion globale chez les répondeurs
Cottraux, 1996	O PET	Stimulation <i>in vivo</i>	Augmentation de la perfusion dans le gyrus temporal supérieur
Breiter, 1996	f IRM	Stimulation <i>in vivo</i>	Activation dans les régions temporale, médiale, orbitofrontale, cingulaire antérieure, noyau caudé

mCPP : m-chlorophénylpipérazine.

Mataix-Cols *et al.* (45) ont comparé les aires activées chez des individus normaux et des sujets TOC, secondairement soit à une stimulation neutre, soit à une situation reproduisant l'anxiété générant les symptômes chez les individus atteints. Le but était de vérifier que les aires activées étaient bien les aires théoriquement impliquées : régions ventromédiales préfrontales et paralimbiques pour les aires impliquées dans l'émotion et le dégoût, cortex préfrontal dorsolatéral, thalamus et régions striatales pour les aires impliquées dans les fonctions motrices et de l'attention. Dix-sept patients présentaient un TOC de sévérité moyenne (le diagnostic était basé sur les critères DSM-IV ; le score Y-BOCS moyen était de 24,7 ; obsessions 11,6 ; compulsion 13,12). Divers traitements étaient appliqués aux patients (médicamenteux pour 12 d'entre eux). Dix-sept volontaires sains ont été appariés. Cinquante scènes colorées (insectes, nourriture avariée) jugées dégoûtantes ou écœurantes par des individus normaux, et 50 scènes neutres (meubles, objets) ont été successivement présentées. De plus, des images présentant des scènes de contamination/lavage, agressivité/comptage, et accumulation de matériel ont été choisies (un total de 250 scènes a été sélectionné). Après avoir été conditionnés (pour s'imaginer dans une situation où ils ne pouvaient pas pratiquer le rituel d'évitement) les sujets visualisaient les images et cotaient leur anxiété de 0 (absence d'anxiété) à 8 (anxiété extrême). Après chaque stimulation (présentation de 10 images différentes neutres ou non) une imagerie fonctionnelle IRM (fIRM) était réalisée. Le niveau d'anxiété était significativement plus élevé chez les sujets TOC, la différence entre le niveau d'anxiété pour les scènes neutres et stimulantes était plus importante chez les patients TOC que chez les autres. Les aires activées chez les sujets atteints et normaux étaient différentes et confirmaient les hypothèses testées (tableau 10).

Tableau 10. Aires activées chez les sujets atteints de TOC et les sujets normaux lors d'épreuves de visualisation de scènes anxieuses, d'après Mataix-Cols *et al.*, 2004 (45).

Type de symptômes	Aires activées chez les sujets TOC	Aires activées chez les sujets normaux
Lavage	Aires de Broadman [BA], gyrus cingulaire droit antérieur [BA32], cortex orbitofrontal bilatéral [BA11], gyrus cingulaire droit antérieur subgénial [BA25] (avec extension au cortex préfrontal ventrolatéral [BA47] et à l'amygdale)	Région ventrolatérale gauche et cortex occipital
Comptage	Noyaux de la base et du tronc, putamen et globus pallidum droit, thalamus droit, diverses régions corticales dorsales	Régions visuelles et gyrus frontal inférieur/précentral
Accumulation	Gyrus frontal supérieur ou précentral gauche [BA46] et cortex orbitofrontal droit [BA11]	Aires visuelles bilatérales
Aversion	Régions occipitales gauches	Aires visuelles bilatérales, gyrus cingulaire postérieur, insula, hémisphère cérébelleux droit

Les analyses en sous-groupes (TOC pur *versus* TOC associé à une comorbidité) n'ont pas montré de différence dans la topographie des zones activées.

Ces résultats (45) sont en conformité avec ceux de Rauch *et al.* (42) qui avaient mis en évidence des corrélations entre le type de symptôme « comptage » et la modification du flux dans le striatum, et ceux de Phillips et Mataix-Cols (46) qui avaient mis en évidence une activation sélective des aires dorsales préfrontales (cingulaire antérieure et gyrus frontal inférieur) chez les seuls patients TOC avec obsessions de comptage, et non chez les sujets normaux ou chez les sujets TOC ayant des obsessions de lavage.

III.2.3. Études évaluant l'effet du traitement

Sept études de la revue de Cottraux et Gérard (39) étaient des études fonctionnelles évaluant en PET ou en SPECT les modifications du métabolisme induites par le traitement (*tableau 11*). L'hypermétabolisme dans les lobes frontaux et les noyaux gris centraux existant avant traitement était prédictif de la réversibilité du TOC sous traitement.

Dans ces études les populations étaient hétérogènes pour le type de symptômes exprimés.

Szeszko *et al.* (47) ont montré le possible rôle de l'amygdale dans la physiopathologie de la maladie. Leur étude était basée sur 11 enfants atteints de TOC (âge moyen 10 ans) et n'ayant pas encore reçu de traitement, et 11 témoins ; les enfants des deux groupes ne différaient pas pour les caractéristiques démographiques et cliniques autres que le TOC ; le volume de l'amygdale était comparable avant traitement pour les deux groupes. Des IRM ont été réalisées avant le traitement et après 16 semaines de traitement par paroxétine chez les enfants TOC. Après 16 semaines de traitement, la sévérité des symptômes du TOC (évalués par CYBOCS, *Hamilton Depression Scale*, etc.) était significativement réduite. Les patients différaient significativement des témoins par le volume post-traitement de l'amygdale.

Tableau 11. Effet du traitement sur le métabolisme cérébral au repos - Revue non systématique de Cottraux et Gérard, 1998 (39).

Études	Traceur	Traitement	Résultat
Baxter, 1987	FDG PET	Trazodone	Augmentation du métabolisme du glucose dans la tête des noyaux caudés
Benkelfat, 1990	FDG PET	Clomipramine	Diminution du métabolisme du glucose dans le cortex fronto-orbitaire et le noyau caudé gauche Augmentation du métabolisme dans les noyaux gris centraux et le putamen droit
Hoehn-Saric, 1991	SPECT	Fluoxétine	Diminution de l'hypermétabolisme en région frontale
Baxter, 1992	FDG PET	Fluoxétine ou thérapie comportementale	Diminution du métabolisme du glucose dans le noyau caudé droit chez les répondeurs
Swedo, 1992	FDG PET	Clomipramine ou fluoxétine	Diminution du métabolisme orbitofrontal
Perani, 1995	FDG PET	IRSS	Diminution du métabolisme dans le thalamus, le cortex cingulaire, le pallidum
Schwartz, 1996	FDG PET	Thérapie comportementale	Diminution du métabolisme du glucose dans les noyaux caudés

Au total, des schémas d'activation différents ont été mis en évidence selon les symptômes. On ne sait pas si les anomalies décrites sont les causes ou les conséquences du dysfonctionnement : par exemple l'hyperfonctionnement du lobe frontal antérieur pourrait ne résulter que de la lutte des patients contre les pensées qu'ils tentent de contrôler.

L'ensemble des travaux suggère que les symptômes sont secondaires à un dysfonctionnement de la boucle orbito-striato-thalamique. Ces anomalies fonctionnelles corrélées à la gravité de l'atteinte et aux manifestations cliniques (notamment pour le cortex orbitofrontal) augmentent avec la symptomatologie du TOC et diminuent avec les traitements par les IRS.

IV. CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TOC

Le DSM-IV-TR (6) distingue avec précision les caractéristiques essentielles des obsessions et des compulsions.

Les obsessions sont définies par 4 critères :

1. les pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante ;
2. les pensées, impulsions ou représentations ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle ;
3. le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions ;
4. le sujet reconnaît que les pensées, impulsions ou représentations obsédantes proviennent de sa propre activité mentale (elles ne sont pas imposées de l'extérieur comme dans le cas de pensées imposées).

Les compulsions sont définies par 2 critères :

1. comportements répétitifs (par ex. : se laver les mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (par ex. : prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible ;
2. les comportements ou les actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés ; cependant ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

Le DSM-IV-TR introduit la spécification « avec peu de prise de conscience » (sujets avec « mauvais *insight* »). Cette spécification peut s'appliquer lorsque, la plupart du temps, durant l'épisode actuel, le sujet ne reconnaît pas que les obsessions ou les compulsions sont excessives ou irraisonnées.

Si un trouble de l'axe I est aussi présent, le thème des obsessions ou des compulsions n'est pas limité à ce dernier (par ex. : préoccupation liée à la nourriture quand il s'agit d'un trouble des conduites alimentaires ; au fait de s'arracher les cheveux en cas de trichotillomanie ; inquiétude concernant l'apparence en cas de peur d'une dysmorphie corporelle ; préoccupation à propos de drogues quand il s'agit d'un trouble lié à l'utilisation d'une substance ; crainte d'avoir une maladie sévère en cas d'hypocondrie ; préoccupation à propos de besoins sexuels impulsifs ou de fantasme en cas de paraphilie ; ou ruminations de culpabilité quand il s'agit d'un trouble dépressif majeur).

Enfin, la perturbation ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance (par ex. : une substance donnant lieu à abus, ou un médicament) ni d'une affection médicale générale.

La 10^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) (48) distingue les troubles suivants en individualisant des sous-types :

1. avec idées ou ruminations obsédantes au premier plan ; il peut alors s'agir d'idées, de représentations ou d'impulsions à l'origine d'une grande détresse mais parfois aussi d'hésitations interminables entre des alternatives qui s'accompagnent d'une impossibilité à prendre des décisions banales et nécessaires dans la vie courante ; pour poser le diagnostic de TOC, les ruminations obsédantes doivent survenir ou persister en l'absence d'un épisode dépressif ;
2. avec comportements compulsifs (rituels obsessionnels) au premier plan ; le comportement du sujet est sous-tendu par une crainte consistant habituellement dans l'appréhension d'un danger, encouru ou provoqué par le sujet, et l'activité rituelle constitue un moyen inefficace ou symbolique pour écarter ce danger ;
3. forme mixte, avec idées obsédantes et comportements compulsifs ;
4. autres troubles obsessionnels compulsifs ;
5. trouble obsessionnel compulsif, sans précision.

Les critères diagnostiques de la CIM-10 dans la recherche du TOC différencient les obsessions des compulsions selon l'existence de pensées, d'idées ou de représentations (obsessions) ou d'actes (compulsions). Le DSM-IV-TR se base sur le fait que la pensée, l'idée ou la représentation entraîne anxiété ou souffrance (obsession) ou bien réduit l'anxiété ou la souffrance (compulsion). Donc le DSM-IV-TR peut intégrer des compulsions cognitives qui seront considérées comme des obsessions dans la CIM-10. Cette dernière ne reconnaît pas la spécification bon ou mauvais *insight*. Enfin, la CIM-10 introduit une seconde notion qui est le facteur temps et établit une durée minimale des symptômes d'au moins 2 semaines.

Catégories et sous-types

Une revue de littérature (49) a apporté une description quantitative des sous-types de symptômes rencontrés dans les TOC traités par thérapie comportementale cognitive (TCC) (65 études). La majorité des patients (75 %) consultent pour nettoyage ou vérification compulsifs tandis que 12 % seulement présentent des rituels d'exactitude, de comptage, d'amoncellement, ou de retard, ce qui est inférieur aux études épidémiologiques.

Des études ont réalisé des analyses factorielles et ont identifié des sous-types ou catégories homogènes indépendantes du TOC, ce qui permet de mieux comprendre la variabilité dans la démarche thérapeutique et dans les réponses au traitement. Summerfeldt *et al.* (50) confirmaient, dans une étude :

- l'adéquation avec le modèle multifactoriel ;
- l'existence d'une hétérogénéité intra-facteur coexistant avec un recouvrement entre facteurs surtout pour les symptômes de vérification/contamination ;
- l'absence de modèle unitaire pouvant expliquer la physiopathologie du TOC ;
- le rejet des classements basés sur la similarité des comportements.

Cette étude (50) retenait 4 dimensions :

- obsessions agressives, sexuelles, religieuses, somatiques et compulsions de vérification ;
- obsessions de symétrie et d'exactitude, compulsions de répétition, de comptage et d'ordre ;
- obsessions de contamination et compulsions de lavage et nettoyage ;
- obsessions et compulsions d'accumulation.

Une enquête française nationale sur 615 patients souffrant de TOC a confirmé les trois catégories principales : compulsive, obsessionnelle et mixte (51). Trois sous-types étaient retenus et corrélés avec un quatrième facteur désigné « perte de temps-retard » :

- un premier sous-type de « TOC à dominance compulsive » avec compulsions de vérification, rangement, amassage, comptage, lenteur et obsessions de symétrie ;
- un deuxième sous-type de « TOC à dominance obsessionnelle » incluant les soucis obsédants de commettre une erreur, d'être scandaleux, les obsessions agressives (obsession de provoquer un malheur) ainsi que les pensées ou pulsions sexuelles, sacrées ou religieuses ;
- un troisième sous-type de « TOC mixte » caractérisé par les obsessions de contamination couplées aux compulsions de lavage.

Les études montrent l'hétérogénéité clinique de la maladie et l'importance de la typologie pour la prise en charge des patients.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET COMORBIDITE

Selon le DSM-IV-TR (6), le TOC doit être différencié du trouble anxieux lié à une affection médicale générale ou induite par une substance.

Les obsessions et/ou compulsions doivent être bien différenciées des :

- ruminations persistantes liées à un épisode dépressif majeur ;
- soucis et préoccupations excessives, incontrôlables et chroniques relatives à des situations banales de la vie courante liées à l'anxiété généralisée ;
- pensées récurrentes avec l'interprétation erronée de symptômes physiques et la peur d'avoir une maladie grave liées à l'hypocondrie ;
- pensées délirantes avec ruminations et comportements stéréotypés bizarres liées à la schizophrénie ;
- trouble de la personnalité obsessionnelle compulsive avec des préoccupations liées à l'ordre, au perfectionnisme et au contrôle mais qui n'est pas caractérisé par la présence de compulsions et obsessions.

Les compulsions doivent être distinguées des :

- tics ou syndrome de Gilles de la Tourette avec des mouvements stéréotypés qui n'ont pas pour but de neutraliser une obsession ;
- d'autres activités dites « compulsives » telles que troubles des conduites alimentaires.

On ne peut toutefois pas exclure la comorbidité entre ces troubles. Ainsi, des études épidémiologiques (52,53) mettent en évidence un fort pourcentage de comorbidité entre le TOC, les troubles de l'humeur (dépression et trouble dysthymique) et les troubles anxieux (les plus fréquemment associés au TOC étant le trouble panique, la phobie sociale et l'état de stress post-traumatique). La fréquence de la comorbidité bipolaire est confirmée par une enquête française réalisée auprès de 453 patients (54).

Dans une étude sur 77 patients ayant un TOC (55), 54,6 % des patients avaient eu (ou avaient) une dépression majeure, 23,4 % une phobie sociale, 20,8 % une phobie simple, 19,5 % un trouble d'anxiété généralisée, 11,7 % un trouble panique, 7,8 % un stress post-traumatique, 7,8 % une anorexie, 2,6 % un problème de dysmorphie corporelle, 6,5 % des tics, 5,2 % un syndrome de Gilles de la Tourette et 2,6 % une trichotillomanie.

La recherche d'une comorbidité éventuelle associée au TOC doit donc être systématique.

Facteurs influençant la réponse au traitement

Afin de mieux comprendre la nature des populations de patients non répondeurs ou réfractaires au traitement, une revue rétrospective (56) a analysé et recueilli des données caractérisant les non-répondeurs : les non-répondeurs ont une maladie plus sévère, une pauvreté d'*insight*, plus de comorbidité bipolaire et des troubles du comportement alimentaire. Les répondeurs ont une incidence plus élevée d'attaque soudaine de la maladie et un cours épisodique de la maladie. Il n'existe pas de différence significative entre les répondeurs et les non-répondeurs en fonction de l'âge,

du sexe, de l'âge de départ de la maladie, de sa durée, et des sous-types de symptômes prédominants.

L'étude de Cottraux *et al.* (57) a étudié la valeur prédictive de 5 variables : évitement, humeur dysphorique, attentes thérapeutiques concernant à la fois l'exposition et les médicaments, répétitions de rituels. Seuls les processus élevés d'évitement ont été identifiés comme des prédicteurs d'échec chez des patients traités par fluvoxamine et/ou TCC.

Une autre étude prospective (58) a révélé un facteur aggravant lié à la pauvreté d'*insight* pour le pronostic du traitement.

VI. QUELS SONT LES OUTILS D'ÉVALUATION DU TOC

Rasmussen et Eisen (59) recommandent avant toute évaluation plus approfondie de poser les 4 questions suivantes, qui ont une sensibilité d'environ 85 % pour les malades atteints de TOC :

- avez-vous à vous laver les mains à de nombreuses reprises ?
- vérifiez-vous certaines choses de façon répétée ?
- avez-vous des pensées qui vous viennent à l'esprit, provoquent une détresse et auxquelles vous ne pouvez cesser de penser ?
- avez-vous besoin de compléter des actions à plusieurs reprises jusqu'à ce qu'elles soient réalisées d'une certaine façon avant que vous ne passiez à autre chose ?

Si la réponse à l'une de ces questions est positive, une évaluation plus approfondie des symptômes est réalisée.

De nombreux questionnaires et échelles, qui sont complémentaires, permettent d'évaluer les TOC. On distinguera les échelles d'auto et d'hétéro-évaluation.

En pratique clinique, l'auto-évaluation a les avantages suivants (60) :

1. elle augmente la conscience du trouble en demandant au patient de s'auto-observer et d'apprécier lui-même son état ;
2. elle se réfère aux mêmes questions posées à intervalles réguliers et mesure objectivement l'évolution du trouble, indépendamment des biais de mémoire du thérapeute et du patient ;
3. elle permet au sujet de ne pas confondre les difficultés apparues dans sa vie avec le niveau des symptômes eux-mêmes ; parfois, le sujet peut avoir le sentiment de se sentir mal, alors que le TOC lui-même est amélioré.

Les qualités métrologiques de certains de ces outils ont été partiellement ou totalement validées par les tests suivants : validité de critère par la méthode des groupes contrastés, validité convergente avec d'autres échelles du TOC, validité discriminative par rapport à des échelles d'anxiété et de dépression, validité factorielle (les items sont regroupés en sous-ensembles ou facteurs qui représentent des dimensions fondamentales sous-jacentes à la symptomatologie), concordance interévaluateurs, reproductibilité, sensibilité au changement, et consistance interne par le coefficient alpha de Cronbach.

VI.1. L'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS)

Mise au point par Goodman *et al.* (61,62), elle constitue le « système de mesure standard » actuel des obsessions-compulsions. Elle se présente comme un entretien structuré qui permet d'obtenir une mesure de la sévérité des symptômes obsessionnels non biaisée par la présence ou l'absence d'un type particulier d'obsession ou de compulsion (63).

L'échelle comprend 10 items qui mesurent 5 dimensions : durée, gêne dans la vie quotidienne, angoisse, résistance, degré de contrôle. Chaque item est coté de 0 (pas de symptôme) à 4 (symptôme extrême). Ainsi, en fonction du score obtenu, on distinguera :

- 10-18 : TOC léger causant une détresse mais pas nécessairement un dysfonctionnement ; l'aide d'une tierce personne n'est pas réclamée ;
- 18-25 : détresse et handicap ;
- ≥ 30 : handicap sévère exigeant une aide extérieure.

La Y-BOCS a été administrée à 3 cohortes de patients souffrant de TOC (61,62). Le score total est significativement corrélé avec d'autres échelles de mesure du TOC, CGI-OCS (*Clinical Global Impression-Obsessive Compulsive Scale*) ($p < 0,0001$) et NIMH-OCS (*National Institute of Mental Health – Obsessive Compulsive Scale*) ($p < 0,001$) mais faiblement corrélé avec des mesures d'anxiété et de dépression. La sensibilité au changement thérapeutique a été établie (62). La fiabilité interexamineurs est excellente pour le score total et pour les 10 items individuels. La consistance interne varie de 0,89 à 0,91 (coefficient alpha de Cronbach) pour le score total sur des sujets ayant un TOC (61).

Une version française du questionnaire a été proposée (64). L'étude de Bouvard *et al.* (65), utilisant la version française et portant sur 2 groupes de sujets (46 sujets ayant un TOC et 25 sujets contrôles), a mis en évidence une bonne consistance interne (coefficient alpha de Cronbach = 0,96). La validité convergente du total avec la liste des activités compulsives de Marks et la liste des pensées obsédantes de Bouvard est satisfaisante. Les corrélations sont modérées entre la Y-BOCS et les mesures de dépression. La sensibilité au changement thérapeutique a été établie.

La Y-BOCS a été adaptée afin d'obtenir un questionnaire d'auto-évaluation, l'auto-Yale-Brown, qui constitue une échelle simplifiée (66). Il a été administré à 50 sujets non déprimés souffrant de TOC, sans caractéristiques de mauvais *insight*. La validité convergente est de 0,81 avec la Y-BOCS et 0,58 avec la liste des activités compulsives de Marks.

VI.2. Liste des activités compulsives (*compulsive activity checklist*)

La liste des activités compulsives (67) est une échelle très simple permettant d'explorer la gêne dans les situations courantes de la vie. Elle étudie toutes les catégories de symptômes.

La liste de compulsions de Marks a été validée dans sa version française (68) (cf. *annexe 2*) et sa sensibilité au changement thérapeutique mise en évidence. Une version abrégée éliminant certains facteurs peu intercorrélés a été proposée (69).

VI.3. L'inventaire de Padoue (*the Padua Inventory*)

Ce questionnaire mis au point par Sanavio (70) permet d'évaluer les obsessions et les compulsions ouvertes (lavage et vérification) et mentales (contrôle affaibli sur les activités mentales et inquiétude sur le contrôle des conduites motrices). Il en existe une version française réalisée par Freeston *et al.* (71) (cf. *annexe 3*). Cet inventaire est

intéressant dans l'évaluation du TOC, en particulier pour identifier les patients souffrant de ruminations mentales.

Le score global est composé de la somme des notes obtenues aux 60 items. Sanavio (70) préconise également de calculer les 4 dimensions qu'il a retenues à partir de 1 000 sujets italiens issus de la population générale :

- facteur 1 : contrôle affaibli sur les conduites mentales ; somme des items 11-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-43-44-59 ; pour obtenir le score moyen du facteur 1, il suffit de diviser le total par 17 ;
- facteur 2 : contamination ; somme des items 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-60 ; diviser le total par 11 pour obtenir le score moyen du facteur contamination ;
- facteur 3 : vérification ; somme des items 18-19-20-21-22-23-24-25 ; diviser le total par 8 pour obtenir le score moyen du facteur vérification ;
- facteur 4 : inquiétude sur le contrôle moteur ; somme des items 46-47-49-53-54-55-57 ; diviser le total par 7 pour obtenir le score moyen du facteur 4.

La consistance interne est supérieure à 0,90 quelle que soit la version (70,72). La validité de critère montre que le questionnaire différencie les sujets présentant des TOC des sujets anxieux et des sujets normaux (70). La validité convergente avec le MOCI (*Maudsley Obsessive Compulsive Inventory*) est comprise entre 0,68 et 0,74. La validité factorielle retient 2 facteurs comportementaux (lavage et vérification) dont la composition reste plus stable au travers des études que la composition des facteurs cognitifs.

Les 2 facteurs comportementaux cités ont une validité convergente satisfaisante avec les dimensions « lavage » et « vérification » du MOCI (72).

VI.4. Liste des pensées obsédantes

Ce questionnaire vise à évaluer les pensées les plus fréquentes trouvées chez les sujets obsessionnels compulsifs (73). Il comporte 28 items fermés et 1 item libre, chaque item étant coté de 0 à 4 (cf. *annexe 4*). Cette échelle a l'intérêt de mettre en évidence des sous-échelles de vérification, de responsabilité et de lavage.

L'étude de validation a été réalisée sur des groupes de patients obsessionnels, agoraphobes, et des sujets contrôles. La validité de critère montre que le questionnaire différencie les sujets obsessionnels des sujets agoraphobes et des sujets contrôles. L'analyse factorielle retient 3 facteurs : vérification/perfectionnement-ordre, responsabilité/peur de faire mal aux autres et lavage/contamination. La validité convergente a été établie avec le MOCI et l'inventaire de Padoue. La sensibilité au changement thérapeutique n'a pas été vérifiée.

VI.5. Échelle d'évaluation de quatre rituels cibles (*four target rituals*)

Elle permet d'évaluer les 4 principaux rituels obsessionnels avant thérapie et après thérapie (68,74) (cf. *annexe 5*). Les 4 rituels peuvent représenter les buts thérapeutiques spécifiques aux thérapies cognitivo-comportementales et sont déterminés au cours de l'analyse comportementale entre le thérapeute et le patient.

La validité concourante a été établie sur des sujets obsessionnels entre la liste des activités compulsives et le temps passé à l'ensemble des rituels ($r = 0,42$) (69). La sensibilité au changement a été montrée sur des sujets obsessionnels pour le score de gêne, pour le score de durée des 4 rituels cibles et pour le temps passé à l'ensemble des rituels.

VI.6. Échelle d'évaluation des obsessions

Elle permet d'avoir des mesures répétées en ce qui concerne la durée des obsessions et l'intensité du malaise ressenti par le patient (67,68) (cf. *annexe 6*). La détermination des 4 idées obsédantes se fait après entretien clinique et accord entre le patient et le thérapeute. Malgré l'absence d'études sur ce point, la réduction du score semble corrélée avec une amélioration clinique.

VI.7. Échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) - Axe V du DSM-IV-TR

L'axe V permet au clinicien de donner un jugement sur le niveau de fonctionnement global de l'individu (75). Cette information est utile pour planifier le traitement, évaluer son impact et prédire son résultat. L'échelle EGF (ou GAF : *Global Assessment of Functioning Scale*) est cotée en tenant compte uniquement du fonctionnement psychologique, social et professionnel et en excluant les altérations du fonctionnement causées par des limitations physiques ou environnementales (cf. *annexe 7*).

VII. TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DES TOC

VII.1. Traitement psychothérapeutique

Les thérapies comportementales et cognitives sont les techniques les plus utilisées pour les TOC. Ces techniques ont été décrites précisément dans des manuels (60,76).

VII.1.1. Principes thérapeutiques

Avant de démarrer une thérapie comportementale, une première étape consiste à réaliser une évaluation complète du patient qui porte sur :

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

L'intervention comportementale est basée sur l'exposition avec prévention de la réponse (EPR). Les principes sont les suivants (77) :

- exposer le patient aux conditions qui déclenchent les obsessions anxieuses (exposition *in vivo* et en imagination) ;
- empêcher toute compulsion (observable ou mentale) ;
- apprendre au patient à faire face à l'anxiété, à apprivoiser les émotions suscitées par les obsessions et à développer son sentiment d'efficacité personnelle face à celles-ci.

Cette technique consiste donc à confronter progressivement le patient aux stimuli anxiogènes (idée ou représentation obsédante) sans recourir à ses rituels qui sont conçus comme les stratégies d'évitement de l'angoisse.

La thérapie cognitive (76) permet d'élargir le modèle comportemental et facilite le travail d'exposition en accélérant le processus de réduction d'anxiété. Elle peut donc être utilisée conjointement à la technique comportementale. Elle permet de travailler

les croyances surévaluées de certains sujets ruminateurs et de diminuer le besoin de réassurance apporté par les rituels.

L'objectif de la thérapie cognitive, dans une première étape, est d'apprendre au patient à observer ses propres phénomènes mentaux en distinguant les pensées intrusives (stimuli), les pensées automatiques (résultant d'un schéma dysfonctionnel) et les pensées neutralisantes (équivalents des rituels qui réduisent momentanément l'angoisse mais maintiennent le trouble). La deuxième étape a pour but de mettre au jour ces pensées puis, la troisième étape, d'apprendre à les modifier. La quatrième étape réside dans le repérage des schémas sous-jacents et enfin la dernière étape consiste à les mettre en question. Au cours de la thérapie et parallèlement, des expériences comportementales permettront au sujet de remettre en question les pensées automatiques et les schémas.

Donc, la thérapie ne consiste pas à empêcher le patient d'avoir des idées intrusives, mais consiste à lui apprendre à ne pas les neutraliser et à assouplir les postulats (schémas) qui génèrent les pensées automatiques.

VII.1.2. Efficacité des TCC

— TCC versus *inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS)* ou versus TCC + IRS

Les résultats de la méta-analyse de van Balkom *et al.* (78) sont donnés au pré-test et post-test, et pour un suivi de 3 mois à 6 ans. Ils indiquent que dans l'auto-évaluation, l'efficacité est significativement plus élevée pour les EPR *versus* IRS ($p = 0,01$) ainsi que pour le traitement combiné EPR + IRS *versus* IRS ($p = 0,04$), tandis qu'aucune différence significative n'apparaît entre EPR et combinaison des deux traitements ($Z = 0,42$; $n = 5,52$; $p = 0,67$). Par contre dans l'hétéro-évaluation, aucune différence significative n'est trouvée entre l'efficacité des IRS, de l'EPR et de l'EPR + IRS (tableau 12).

Dans la méta-analyse de Kobak *et al.* (79), la TCC en tant qu'approche semblait supérieure aux IRS dans leur ensemble ($p = 0,004$). Cependant quand les différences méthodologiques ont été contrôlées, les tailles d'effets n'ont plus été significativement différentes entre TCC, IRS ainsi que IRS + TCC (tableau 12).

Tableau 12. Résultats de méta-analyses TCC *versus* IRS ou *versus* TCC + IRS.

Études	Objectifs	Méthodes	Résultats
Kobak <i>et al.</i> , 1998 (79)	Analyse quantitative de l'efficacité des 5 IRS et EPR	77 études retenues (1973-1997) 106 comparaisons de traitement : 4 641 patients tailles d'effets g de Hedges et Olkin, IC 95 % ; "fail safe N"	TCC = médicaments TCC : 0,81 (IC : 0,65-0,97) IRS : 0,80 (IC : 0,66-0,94) ERP + IRS : 0,90 (IC : 0,59-1,21)
van Balkom <i>et al.</i> , 1994 (78)	Analyse de l'efficacité des IRS, EPR et TC et leurs combinaisons	86 études retenues (1970-1993) 160 conditions thérapeutiques ; 2 954 patients tailles d'effets de Cohen ; tests d'homogénéité "fail safe N"	Auto-évaluation : ERP : 1,46 > IRS : 0,95 EPR + IRS : 1,56 > IRS : 0,95 Hétéro-évaluation EPR = IRS = EPR + IRS EPR : 1,47 ; IRS : 1,63 IRS + EPR : 1,99

IC 95 % : intervalle de confiance 95 % ; EPR : exposition avec prévention de la réponse ; IRS : inhibiteur de recapture de la sérotonine.

L'efficacité de différentes approches, thérapie cognitive (TCog) seule ou associée à la fluvoxamine, et EPR seule ou associée à la fluvoxamine, a été étudiée. Une efficacité significative des 4 approches a été mise en évidence ; cependant, aucune différence d'efficacité entre les groupes n'a été observée (80).

La thérapie comportementale associée à la fluvoxamine a été comparée avec la thérapie comportementale et placebo (81). Dans les 2 groupes, l'amélioration de la symptomatologie était significative. La différence dans la réduction des compulsions n'était pas significative entre les 2 groupes, mais la réduction des obsessions était plus élevée dans le groupe thérapie comportementale + fluvoxamine. Une corrélation significative a été observée entre la présence d'une dépression concomitante aux TOC et le résultat du traitement dans le groupe thérapie comportementale + placebo.

Les résultats de ces études (*tableau 13*) suggèrent que la combinaison thérapie comportementale + IRS est indiquée quand les obsessions dominent le tableau clinique et quand il existe une dépression associée.

Tableau 13. Résultats des études contrôlées randomisées TCC *versus* fluvoxamine ou *versus* TCC + fluvoxamine.

Études	Méthodes	Résultats
Hohagen <i>et al.</i> , 1998 (81)	49 patients score moyen Y-BOCS : 28,2 ± 3,4 Dépression mesurée par échelle d'Hamilton randomisation en double aveugle 1-EPR + placebo 2-EPR + fluvoxamine (dose moyenne 288 mg) 10 semaines de traitement	EPR + placebo = EPR + fluvoxamine pour compulsions Y-BOCS : 7,6 vs 6,3 (64 % vs 83,5 % de répondeurs) (p = 0,13) EPR + placebo < EPR + fluvoxamine pour obsessions Y-BOCS : 8,3 vs 6,1 (52,0 % vs 83,5 % de répondeurs) (p = 0,019) Corrélation significative entre dépression et réponse pour l'ensemble (Y-BOCS score) (p = 0,007) Corrélation élevée pour le groupe 1 (p = 0,014) mais pas pour le groupe 2 (p = 0,58)
van Balkom <i>et al.</i> , 1998 (80)	117 patients randomisés 1-Tcog : 16 semaines 2-EPR : 16 semaines 3-Fluvo : 1-16 semaines + TC semaines 9-16 4-Fluvo : semaines 1-16 + EPR semaines 9-16 5-liste d'attente : 1-8 semaines évaluation avant traitement, à 8 et 16 semaines échelles utilisées : ADS ; Y-BOCS ; PI-R	Initial 8 sem 16 sem Y-BOCS (0-40) 1 25,3 21,5 13,5 2 25,0 18,5 17,1 3 27,2 20,8 15,6 4 24,7 20,2 12,6 5 26,8 26,4 12,6 Pour tous les scores (Y-BOCS, ADS et PI-R) effet temps significatif (p < 0,001) Effet groupe et interaction effet groupe/temps non significatifs : (p = 81) et (p = 17)

ADS : *Anxiety Discomfort Scale* ; PI-R : *Padua Inventory-Revised* ; Tcog : thérapie cognitive.

— Comparaisons de différentes TCC entre elles

Les thérapies cognitives ont été comparées aux thérapies comportementales (*tableau 14*).

Les deux traitements ont la même efficacité à court et long terme ; cependant, le processus de changement diffère selon les thérapies. La thérapie cognitive modifie la dépression plus tôt que la thérapie comportementale. L'amélioration de l'interprétation des pensées obsédantes est corrélée avec une amélioration du score Y-BOCS. La modification de l'évaluation dysfonctionnelle des pensées obsédantes serait donc un élément privilégié du processus de changement dans la thérapie cognitive (82).

L'étude de McLean *et al.* (83) met en évidence une efficacité supérieure avec EPR, toutefois cette différence reste marginale en termes d'amélioration clinique. Les auteurs suggèrent donc d'opter pour une TCC quand il existe une aversion élevée à l'exposition et la présence de distorsions cognitives.

Tableau 14. Résultats des études contrôlées randomisées comparant différentes TCC.

Études	Méthodes	Résultats
Cottraux <i>et al.</i> , 2001 (82)	65 patients (DSM-IV) Scores : NIMH-OCS \geq 7 Y-BOCS \geq 16 groupe 1 : 20 sessions TCog (1 h par semaine ; 16 semaines) groupe 2 : - programme comportemental : - 4 semaines traitement intensif (16 h) - 12 semaines maintenance (4 h) pas de médicament auto et hétéro-évaluation à 0, 4, 16, 26, et 52 semaines d > 0,25	TCog = TComp TCog > TComp à 16 semaines pour le test de dépression de Beck (p = 0,001) Les scores de départ de BDI et OTC sont des prédicteurs d'une réponse thérapeutique dans CT et uniquement BDI dans BT À 16 semaines : corrélation significative dans les changements de scores Y-BOCS, BDI et IIT pour TComp et corrélation uniquement entre Y-BOCS et IIT pour TCog (r = 0,47, p = 0,0089) Pas de différence intergroupe dans Y-BOCS score à 26 semaines (p = 0,9) et à 52 semaines (p = 0,5) Pas de différence intergroupe entre début et fin sur BDI (p = 0,2)
McLean <i>et al.</i> , 2001 (83)	76 patients DSM-IV groupe de 6-8 patients ; 2 thérapeutes ; 12 semaines ; 2,5 h/session). TCC <i>versus</i> EPR <i>versus</i> liste attente	EPR > TCC mais scores Y-BOCS ; différence significative entre les 3 groupes (p < 0,001) EPR <i>versus</i> liste attente : d : 1,6 TC <i>versus</i> liste attente : d : 0,98 Post-traitement : EPR > TCC (p = 0,049) suivi 3 mois : EPR > TCC (p < 0,05)

TCog : traitement cognitif ; TComp : traitement comportemental ; TCC : traitement cognitivo-comportemental ; BDI : *Beck Depression Inventory* ; OTC : *Obsessive Thoughts Checklist* (liste de pensées obsédantes) ; IIT : interprétation des pensées obsédantes.

Une méta-analyse (84) a comparé l'efficacité de différentes procédures d'EPR (sessions d'exposition supervisées par un thérapeute ou conduites par le patient lui-même ; exposition *in vivo* ou en imagination, *in vivo* et en imagination ; stratégie d'exposition graduelle ou non) selon le degré de prévention de la réponse (totale ou partielle), ainsi que l'incidence de la durée des sessions sur l'efficacité du traitement. Elle a montré que les résultats sont supérieurs quand l'exposition est effectuée sous le contrôle d'un thérapeute (p < 0,05), avec une prévention de la réponse totale (abstention durant le traitement des rituels compulsifs) (p < 0,05) ainsi qu'en associant l'exposition *in vivo* et en imagination. La différence d'efficacité n'est pas significative entre l'exposition *in vivo* et en imagination ainsi qu'entre l'exposition graduelle et non graduelle. Les résultats sont également supérieurs quand les sessions sont plus longues (p < 0,05).

Pour pallier le manque de thérapeutes qualifiés, un système de thérapie comportementale assistée par ordinateur (BT STEPS) a été développé (85) puis comparé avec la thérapie guidée par un clinicien et avec la relaxation (86). La thérapie comportementale assistée par ordinateur et bibliothérapie est efficace mais toutefois moins que la thérapie en présence d'un clinicien. La relaxation quant à elle s'avère inefficace. La thérapie comportementale assistée par ordinateur et bibliothérapie pourrait donc être utile dans un premier temps quand aucun thérapeute n'est disponible (tableau 15).

Tableau 15. Comparaison de techniques TCC assistées par ordinateur et conduites par un clinicien, d'après Greist *et al.*, 2002 (86).

Objectif	Méthodes	Résultats
Comparer la thérapie comportementale assistée par ordinateur avec la thérapie assistée par un clinicien et la relaxation comme groupe contrôle	218 patients 10 semaines de traitement 1-TCC avec ordinateur N = 74 2-TCC avec thérapeute N = 69 3-Relaxation (cassette) N = 75	Changement moyen score Y-BOCS Groupe 1 = 5,6 Groupe 2 = 8,0 Groupe 3 = 1,7 <i>Clinical Global Impressions scale</i> $p < 0,5$ 2 (60 %) > 1 (38 %) > 3 (14 %)

D'autres alternatives considérées en deuxième intention ont été décrites : thérapie de groupe, thérapie familiale, ou prise en charge comportementale en milieu hospitalier (87).

Dans la thérapie de groupe, on privilégiera les groupes soutenus par un professionnel de santé mentale (88). L'efficacité de la thérapie de groupe est objectivée à 7 semaines ; une durée de 12 semaines n'apporte pas de bénéfice supplémentaire (89).

En conclusion, les données de la littérature analysée mettent en évidence l'efficacité des TCC. La thérapie comportementale s'appuie sur différentes techniques d'exposition avec prévention de la réponse (EPR). La thérapie cognitive peut apporter un bénéfice additionnel pour cibler les distorsions cognitives et améliorer la compliance à l'EPR.

— *Recommandations de pratique*

Les recommandations existantes (87) préconisent de démarrer le traitement par des sessions de TCC individuelles hebdomadaires et la pratique d'exercices entre les rendez-vous, à domicile ou avec l'aide du thérapeute, en dehors de son cabinet (*in vivo*). Les thérapies familiales ou de groupe seraient envisagées en seconde intention. Une moyenne de 13 à 20 séances est recommandée. Dans les cas très sévères, une séance quotidienne sur 3 semaines est préférable (50 heures sur 3 semaines).

VII.2. Traitement pharmacologique des TOC

VII.2.1. Efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques

La littérature analysée met en évidence l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques, qu'ils soient sélectifs (IRSS) ou non sélectifs (clomipramine) dans le traitement des TOC.

Des méta-analyses montrent :

- l'efficacité supérieure de la clomipramine, des IRSS *versus* placebo dans le traitement des TOC ainsi que dans le traitement des troubles obsessionnels et des troubles compulsifs pris séparément ; le degré d'amélioration par rapport au placebo est plus important pour la clomipramine (61,3 % de réduction des scores Y-BOCS) que pour les IRSS (fluoxétine : 28,5 % ; fluvoxamine : 28,2 % ; sertraline : 21,6 %) (90) ; cette supériorité de la clomipramine *versus* placebo est mise en évidence dans une autre méta-analyse (91) quelles que soient les différentes variables prises en compte soit âge, sexe, âge de début des TOC, sévérité initiale et dépression, critères d'exclusion et d'inclusion pour les protocoles, durée et année de l'étude, nombre de patients ;

- une efficacité similaire quand ces différents médicaments sont comparés entre eux (79,90,91).

Les résultats énoncés ci-dessus concordent avec ceux des études ultérieures (92,93). L'efficacité de la fluvoxamine est similaire à l'efficacité de la clomipramine. Les résultats objectivés par les scores montrent une amélioration significative pour chaque traitement ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'est observée entre les deux traitements. Les effets indésirables (particulièrement pour les anticholinergiques : bouche sèche, constipation) sont significativement plus importants dans le groupe clomipramine ($p < 0,05$). Ainsi, l'abandon du traitement du fait d'effets secondaires est observé dans 13,8 % des cas dans le groupe clomipramine et 7,4 % des cas dans le groupe fluvoxamine (92).

Aucune différence significative d'efficacité n'a été mise en évidence entre fluvoxamine, paroxétine et citalopram (94). L'efficacité de la sertraline est supérieure à celle de la desipramine ($p = 0,01$) (93).

VII.2.2. Quel médicament en première intention : clomipramine ou IRSS ?

Un consensus d'experts (87) préconise la prescription des IRSS, en première intention, et, dans un deuxième temps, le recours à la clomipramine uniquement après 2 à 3 essais d'IRSS sans succès. Cette recommandation se base sur l'existence d'effets secondaires associés à la clomipramine et en conséquence d'un risque plus grand d'abandon du traitement par les patients.

Cette recommandation est controversée par la revue systématique réalisée par Todorov *et al.* (95) qui montre que les deux types de médicaments, clomipramine et IRSS, peuvent être utilisés en première intention. D'autre part, selon Kobak *et al.* (79), la différence entre clomipramine et IRSS concernant l'abandon du traitement du fait des effets indésirables n'est pas significative ($p = 0,212$).

Le praticien, dans son choix de molécule de première intention, devra donc prendre en compte la possibilité d'efficacité supérieure pour la clomipramine dans certaines situations, la probabilité d'effets secondaires moindres pour les IRSS et l'existence éventuelle de comorbidité associée.

VII.2.3. Quelles associations médicamenteuses : stratégies de potentialisation

Avant toute chose, en présence d'échec de réponse, plusieurs points doivent être revus : exactitude du diagnostic, exactitude du traitement (médicament inapproprié ou inefficace, essai médicamenteux trop court, dose trop faible), absence de TCC, mauvaise compliance du patient, déficit cognitif non identifié, autres maladies psychiatriques (schizophrénie, dépression majeure, trouble bipolaire).

En présence d'une réponse insuffisante au traitement initié, en présence d'une comorbidité associée, une stratégie de potentialisation avec association médicamenteuse doit être envisagée avant de changer de molécule IRS.

L'association médicamenteuse devra bien sûr tenir compte des interactions possibles entre les différents médicaments.

Des revues de littérature traitent de l'introduction de différents agents en mentionnant toutefois que les recherches sont insuffisantes et les essais en double aveugle manquants en ce qui concerne l'efficacité de certains agents listés (56,96,97).

Les agents proposés en association sont :

- des anxiolytiques (troubles anxieux associés) : clonazepam (0,5-4 mg/j), buspirone (10-90 mg/j) ;
- des neuroleptiques (particulièrement quand des tics sont associés, syndrome de Gilles de la Tourette ou schizophrénie) : risperidone (risperdal®) et olanzapine

(zyprexa®). Ces neuroleptiques atypiques présentent moins de toxicité et d'effets secondaires que les neuroleptiques classiques tel haloperidol ou pimozide. L'association d'olanzapine (dose moyenne 11,2 mg/j) aux IRS montre une réduction moyenne de 4,2 du score Y-BOCS tandis que dans le groupe contrôle placebo, le score augmente d'une valeur moyenne de 0,54 ($F = 4,85$; $df = 2,23$; $p = 0,04$) (98) ;

- des stabilisateurs de l'humeur : lithium (en cas de comorbidité entre TOC et trouble bipolaire).

Les associations IRSS et clomipramine, ainsi que de deux IRSS, sont proposées (56,87).

VII.2.4. Quel médicament en seconde intention

En cas de résistance (moins de 20 % de réduction des scores de l'échelle de Y-BOCS) ou d'intolérance aux IRS, une autre monothérapie peut être envisagée : inhibiteurs de la monoamine oxydase (les IMAO non sélectifs type phénelzine ne sont plus à ce jour disponibles en France) ou venlafaxine (56,87,99).

VII.2.5. Traitement de maintien

Pour éviter une rechute, il est conseillé de maintenir le traitement à la dose maximale pendant au moins 1 à 2 ans, puis de diminuer la dose progressivement de 15 à 20 % tous les 2 mois, de manière à atteindre la dose la plus faible permettant de conserver l'efficacité thérapeutique (87).

VII.3. Combinaison TCC – traitement médicamenteux

L'association des TCC avec un traitement pharmacologique dépend du degré de sévérité du TOC, des capacités d'adhésion du patient et de ses ressources. Dans un TOC léger ou d'intensité moyenne, une TCC seule peut être efficace. Certains auteurs recommandent de démarrer par les TCC seules avant d'introduire des médicaments lorsque les compulsions sont manifestes et en l'absence de troubles de l'humeur comorbides (80).

Des données prospectives (55) concernant le degré de guérison de patients traités par IRS montrent sur 2 ans un faible taux (12 %) de rémission totale et une probabilité de rechute de 48 %. Du fait du très petit nombre de patients (18 %) recevant une TCC, les auteurs concluent que les TCC sont sous-utilisées et devraient être plus souvent associées au traitement pharmacologique afin d'améliorer la probabilité de guérison.

Selon l'ensemble de la littérature analysée, le choix de la stratégie initiale, TCC seule ou associée à un IRS, dépendra de l'âge, des capacités d'adhésion et des ressources du patient ainsi que de la sévérité du TOC.

Ainsi, en l'absence de comorbidité :

- pour un TOC léger (8 à 15 sur Y-BOCS) : TCC seule ;
- pour un TOC moyen (16 à 23 sur Y-BOCS) : TCC seule voire TCC et IRS ;
- pour un TOC sévère (24 à 31 sur Y-BOCS) : IRS voire IRS + TCC.

Dans les formes sévères chez l'adulte, le traitement initial le plus adapté s'appuie sur la combinaison IRS et TCC (87).

VIII. LE TOC RESISTANT : DEFINITION ET INDICATIONS DE LA NEUROCHIRURGIE

VIII.1. Contexte

La neurochirurgie appliquée au traitement des maladies psychiatriques ou psychochirurgie regroupe des techniques de chirurgie cérébrale permettant de modifier le comportement pathologique par destruction (techniques d'ablation) ou inhibition (techniques de stimulation) de la cible ou du circuit responsable de dysfonctionnement (100). La terminologie employée est variable : nous utiliserons les termes de « chirurgie d'ablation » pour les techniques lésionnelles et de « chirurgie fonctionnelle » pour les techniques de stimulation/inhibition.

La chirurgie d'ablation était répandue dans les années 1940-1950 (101). L'image de certaines techniques d'ablation (leucotomie) a souffert de l'utilisation abusive et non contrôlée qui en a été faite ; en particulier elle a été stigmatisée par la pratique dans des conditions parfois douteuses de la lobotomie chez des schizophrènes. À juste titre, elle a été fortement critiquée.

Des techniques neurochirurgicales d'ablation permettant une destruction plus limitée de groupes de neurones (capsulotomie) ont ensuite donné des résultats intéressants. Cependant, ces techniques restaient irréversibles, ce qui en soit constituait un facteur limitant la pratique. De plus sont apparues, dans le même temps, des molécules de plus en plus efficaces (apparition des neuroleptiques en 1952) qui ont justifié l'abandon de la chirurgie en psychiatrie. Certains malades sont cependant demeurés réfractaires au traitement médical. Lopes *et al.* (101) estiment par exemple que 40 % des patients ayant un TOC ne répondent pas au traitement médicamenteux ou comportemental. Ce chiffre constitue probablement une hypothèse haute ; la fraction de sujets résistants au traitement est estimée à environ 25 %-40 % dans les documents préparatoires à l'étude nationale multicentrique sur le traitement du TOC par stimulation profonde, financée par le PHRC 2003 (AOM03141) et dont le promoteur est l'AP-HP (5,37) ; mais il n'en demeure pas moins qu'un certain nombre de patients restent inaccessibles au traitement conventionnel.

L'avènement de techniques de micro-localisation par imagerie, par électrophysiologie, permet désormais de cibler précisément un groupe de neurones impliqué dans la physiopathologie de certaines maladies psychiatriques. Le succès remporté par la stimulation profonde dans la maladie de Parkinson (102,103), technique de neurochirurgie *a priori* réversible, a de nouveau posé la question de l'utilisation de la psychochirurgie non ablatrice dans des cas très ciblés.

Dans ce domaine, les TOC résistants sont la pathologie qui semble pouvoir bénéficier le plus efficacement de la psychochirurgie.

VIII.2. Réponse thérapeutique et définition du TOC résistant

La réponse au traitement doit être évaluée périodiquement lors d'entretiens cliniques et au moyen d'échelles validées. Des critères empiriques de réponse et de résistance ont été établis en utilisant une échelle d'hétéro-évaluation, la Y-BOCS, échelle la plus largement et fréquemment utilisée pour quantifier la sévérité des symptômes.

On considère généralement comme répondeur au traitement pharmacologique et/ou psychologique un patient qui présente une décroissance de 25 % de ses rituels, ce qui peut être suffisant pour améliorer la qualité de vie. Ainsi, beaucoup de patients qui avaient de 6 à 8 heures de rituels par jour se trouvent nettement améliorés et peuvent mener une vie normale avec « seulement » 2 heures de rituels par jour (104).

Une étude portant sur les TCC (82) a montré qu'en prenant un critère de diminution de 25 %, plus de 70 % des TOC étaient améliorés par le traitement, avec un critère de réduction de 50 %, uniquement 46 % étaient améliorés et le retour à la normale (défini par un score de 8 ou moins de l'échelle Y-BOCS) concernait seulement 16 % des TOC, et ce en fin de traitement.

Le suivi de 60 patients traités par TCC et IRS a montré que 36,7 % d'entre eux étaient considérés comme non-répondeurs à 5 ans, avec une réduction du score sur l'échelle Y-BOCS inférieure à 35 % (105).

Il n'existe pas de réel consensus quant à la définition de la réponse et de la résistance au traitement ; toutefois, des propositions ont été faites par Pallanti *et al.* (106).

Il est admis qu'une réduction de 35 % du score Y-BOCS peut être considérée comme une réponse complète au traitement, une réduction comprise entre 25 et 35 %, une réponse partielle, et une réduction inférieure à 25 %, une absence de réponse. Une augmentation de 25 % du score Y-BOCS doit conduire à envisager une rechute après une période de rémission.

Plusieurs catégories de réponse au traitement ont été décrites (106). Le tableau correspondant (*tableau 16*) permet d'évaluer l'effet d'un traitement en cours.

Tableau 16. Catégories de réponse au traitement, d'après Pallanti *et al.*, 2002 (106).

Type de réponse	Description
I guérison	Y-BOCS < 8
II rémission	Y-BOCS < 16
III réponse complète	Réduction de Y-BOCS de 35 % ou plus et CGI 1 ou 2
IV réponse partielle	Réduction entre 25 et 35 %
V pas de réponse	Réduction Y-BOCS inférieure à 25 %. CGI 4
VI rechute	Retour des symptômes (CGI 6 ou augmentation de 25 % de Y-BOCS à partir du score de rémission) après 3 mois d'un traitement adéquat
VII réfractaire	Pas de changement ou aggravation avec tous les traitements possibles

D'autres critères ont été établis pour définir la rémission dans le TOC (107). Ces critères sont résumés dans le *tableau 17* ; les auteurs estiment que le score de Y-BOCS compris entre 8 et 16, utilisé par certaines équipes pour définir la rémission, est trop élevé.

Tableau 17. Critères de rémission dans le TOC, d'après Ballenger, 2001 (107).

Pas ou peu d'obsessions et compulsions :	Y-BOCS score \leq 8
Pas ou peu d'anxiété :	HAM-A score \leq 7-10
Pas de diminution du fonctionnement :	<i>Sheehan Disability Scale</i> Score \leq 1 (handicap moyen)
	HAM-D score \leq 7

HAM-A : échelle d'appréciation de l'anxiété d'Hamilton ; HAM-D : échelle d'appréciation de la dépression d'Hamilton.

Plusieurs niveaux de non-réponse ont été également décrits (106). Le tableau correspondant (*tableau 18*) permet au clinicien de décider du traitement, étape par étape, par exemple, continuer le traitement, l'augmenter ou changer de traitement.

Tableau 18. Niveaux de non-réponse, d'après Pallanti *et al.*, 2002 (106).

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

VIII.3. Indications et contre-indications de la neurochirurgie

Pour poser l'indication neurochirurgicale du TOC, on retiendra les critères issus des études de Baer *et al.* (108), Pallanti *et al.* (106), Hollander *et al.* (56), Mindus *et al.* (109) et Jenike (110), analysées et synthétisées dans l'ouvrage de Sauteraud (60) :

1. âge : plus de 20 ans ;
2. évolution du TOC depuis au moins 5 ans ;
3. souffrance significative ainsi qu'une altération objective du fonctionnement psychosocial, attestées par l'évaluation clinique et la psychométrie ;
4. traitement depuis au moins 5 ans par médicaments et psychothérapie comportementale et cognitive. Ce traitement n'a pas apporté d'amélioration significative ou bien a dû être interrompu pour effets indésirables intolérables. Une amélioration de moins de 25 % sur l'échelle Y-BOCS définit la résistance aux traitements. Le patient doit avoir résisté à :
 - 4.1. au moins 3 IRS dont la clomipramine pendant des durées d'au moins 3 mois, les doses d'IRS étant montées à tolérance jusqu'à 80 mg de fluoxétine, 300 mg de fluvoxamine, 250 mg de clomipramine, 200 mg de sertraline, 60 mg de paroxétine,
 - 4.2. deux essais de prescription d'agents adjuvants aux IRS tels que ceux décrits plus haut,
 - 4.3. au minimum 40 heures de thérapie comportementale avec compliance du patient, avec deux thérapeutes différents ; le changement de thérapeute est optimisé par un changement de modalité, par exemple passer d'une thérapie individuelle à une thérapie de groupe ou réciproquement ;
5. traitement approprié d'une comorbidité éventuelle ;
6. pronostic considéré comme mauvais en l'absence d'intervention ;
7. acceptation du patient, par consentement éclairé, de participer au programme d'évaluation préopératoire ainsi qu'au programme postopératoire de réhabilitation ;
8. évaluation et indication effectuées par des experts indépendants du centre de neurochirurgie ;

9. acceptation par le psychiatre référent du suivi postopératoire à long terme du patient.

De la même manière, les contre-indications ont été décrites :

1. âge : moins de 20 ans et plus de 65 ans ;
2. trouble altérant les fonctions intellectuelles du patient, comme un trouble délirant, une tumeur au cerveau ou un trouble addictif ;
3. trouble de personnalité du groupe A (bizarre ou excentrique) ou B (théâtral et émotif) de l'axe II du diagnostic DSM-IV-TR ;
4. maladie somatique compliquant le problème, comme une maladie cérébrale.

IX. LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS RESISTANTS ET LES TECHNIQUES NEUROCHIRURGICALES

IX.1. Techniques chirurgicales d'ablation

IX.1.1. Description technique

Ce chapitre a été écrit principalement d'après Greenberg et al. (111) et Jenike (110).

— *Capsulotomie antérieure*

La capsulotomie antérieure est l'interruption des connexions entre cortex préfrontal et thalamus au niveau de la capsule interne. Deux techniques sont utilisées : thermolésion par radiofréquence ou par gamma knife. La thermocapsulotomie (112) est réalisée sous anesthésie générale ou légère sédation. Les thermolésions sont réalisées par des électrodes implantées selon une technique stéréotaxique dans la région cible, le bras antérieur de la capsule interne, repérée au scanner ou à l'IRM. La gamma-capsulotomie utilise des rayons de cobalt disposés dans une unité stéréotaxique γ (le gamma knife).

— *Cingulotomie antérieure*

La cingulotomie antérieure est la destruction de fibres émanant du gyrus cingulaire (aires 24 et 32 de Broadman) dans le système limbique. Les lésions étaient initialement pratiquées sous anesthésie locale, par thermocoagulation à travers des trous de trépan bilatéraux. La ventriculographie a été utilisée comme aide à la localisation, puis fut remplacée en 1991 par l'IRM. La pratique qui veut que les lésions soient minimales conduit souvent à des procédures itératives.

Les électrodes sont désormais disposées par voie stéréotaxique sous anesthésie locale au niveau de la partie antérieure du cingulum, et chauffées par radiofréquence.

— *Tractotomie subcaudée*

La tractotomie subcaudée est la destruction des fibres reliant le cortex orbitofrontal à la tête du noyau caudé et le thalamus. Pour créer les lésions, des grains radioactifs d'Yttrium-90 ont été insérés sous la tête des noyaux caudés au niveau de la *substantia innominata*, remplacés plus tard par des lésions de thermocoagulation.

— *Leucotomie bilimbique*

Cette procédure combine la cingulotomie et la tractotomie, le but étant d'interrompre les connexions du cortex orbitofrontal à la région sous-corticale. Des thermocoagulations ou l'implantation d'électrodes radioactives ont été utilisées.

IX.1.2. Efficacité des techniques chirurgicales d'ablation

Deux revues non systématiques ont été sélectionnées. La première (113), réalisée par *le Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists*, a donné lieu à des recommandations sur la pertinence des gestes de neurochirurgie d'ablation pour les praticiens au Royaume-Uni. La seconde a été réalisée par Greenberg *et al.* (111). Dans ce qui suit, les études analysées dans les deux revues à la fois ont été décrites une seule fois. Pour certaines études, le diagnostic de TOC est porté sur la base des critères diagnostiques du DSM-III-R ; pour d'autres, les critères de diagnostic ne sont pas définis (sujets présentant une névrose obsessionnelle et compulsive).

L'évaluation des résultats reposait souvent sur la subjectivité de l'observateur, les outils de mesure des critères de jugement pouvaient différer d'une étude à l'autre. Parmi les études citées dans les revues, certaines, plus récentes (publiées entre 2002 et 2004), ont été analysées plus spécifiquement.

— Cingulotomie antérieure

Les résultats de la cingulotomie antérieure sont résumés dans les *tableaux 19, 20, 21*.

Tableau 19. Résultats cliniques après cingulotomie, d'après le *Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists*, 2000 (113).

Études	Série de cas	Diagnostic	Suivi	Critère mesuré	Résultats
Baer, 1995	Prospective N = 18	TOC (DSM-III-R)	26,5 mois (à 6 mois d'intervalle)	Y-BOCS	28 % avaient plus de 35 % de diminution des scores Y-BOCS, 50 % pas de réponse. L'amélioration des scores Y-BOCS était corrélée avec les autres scores d'anxiété et de dépression
Ballantine, 1987	Rétrospective N = 32	TOC (DSM-III-R)	8,6 ans	EG	25 % bien sous traitement, 56 % considérablement améliorés
Meyer, 1973	Prospective N = 3	NOC	18 mois	EG	67 % libres de symptômes ou notablement améliorés (n = 2) ; 33 % modérément améliorés (n = 1)
Tippin, 1982	Prospective N = 5	TOC	1-7 ans	EG	20 % guéris (libres de symptômes), n = 1 ; 60 % notablement améliorés, n = 3 ; 20 % modérément améliorés, n = 1
Fodstad, 1982	Prospective N = 4	NOC	12-34 mois	EG	25 % notablement améliorés (n = 1) 50 % très modérément améliorés (n = 2)
Mei, 1991	Prospective N = 23	TOC	1 an	Y-BOCS	42 % ont eu une évolution bénéfique
Corkin, 1979	Prospective N = 7	NOC	1 an	EG	14 % modérément améliorés (n = 1) 29 % très légèrement améliorés (n = 2) 57 % pas mieux (n = 4)

EG : échelle globale ; NOC : névrose obsessionnelle et compulsive.

Tableau 20. Résultats des études prospectives sur la cingulotomie associée ou non à une autre chirurgie d'après le *Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists*, 2000 (113).

Études	Type d'étude	Chirurgie	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Kullberg, 1977	Série de cas prospective N = 10	Thermocapsulotomie (n = 8) cingulotomie (n = 3)	NOC	3 ans	EG, ES	Thermocapsulotomie : 1 excellent, 2 bien, 2 amélioration modérée, 1 amélioration très légère, 2 aucune amélioration. Cingulotomie : 1 amélioration très légère, 2 aucune amélioration
Hay, 1993	Étude contrôlée rétrospective N = 26	Cingulotomie (n = 6) lésion orbitomésiale (n = 3) combinaison (n = 2)	TOC (DSM-III)	10 ans	EG	38 % notablement améliorés ; 23 % modérément améliorés ou douteux 15 % aggravation, absence de rémission dans le groupe contrôle, tandis que 30 % du groupe traité étaient en rémission à plus de 6 mois

EG : échelle globale ; ES : échelle sociale ; NOC : névrose obsessionnelle et compulsive.

Les résultats des séries de cas additionnelles non décrites dans la revue précédente, mais analysées dans la revue de Greenberg *et al.* (111), sont résumés dans le *tableau 21*.

Tableau 21. Résultats des séries de cas additionnelles sur la cingulotomie, d'après Greenberg *et al.*, 2003 (111).

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

nc : non connu ; CGI : *Clinical Global Impression* ; * : il y a eu 10 % de suicides (4 suicides sur 6 décès sur 35 cas au total).

Polosan *et al.* (112) ont rapporté le cas de 3 patients atteints de TOC sévères traités par cingulotomie isolée ou associée (*tableau 22*).

Tableau 22. Résultats cliniques pour 3 cas de TOC sévères traités par cingulotomie isolée ou associée, d'après Polosan *et al.*, 2003 (112).

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

Dans l'étude de Jenike (110), la cingulotomie a été faite avant que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine ne soient apparus sur le marché. Le taux de succès était compris entre 25 et 30 %. Il se peut que dans les études postérieures à celle de Jenike, la chirurgie ait été réservée à des patients ayant des TOC plus résistants, ce qui éventuellement a pu modifier le taux de réussite.

Dans l'étude de Dougherty *et al.* (114), 44 patients (28 hommes et 16 femmes) d'âge moyen 34,4 ans ont été sélectionnés pour recevoir une procédure de cingulotomie pour TOC sévère. Cette série incluait 18 patients suivis 27 mois au cours d'une étude précédente (108). Le score Y-BOCS préopératoire était de 28,8 en moyenne (écart type 6,3). Le taux de succès allait de 25 à 40 %. Les résultats sont résumés dans le *tableau 23*.

Vingt-six patients ont subi une seule intervention, et parmi eux 6 ont eu une réponse totale ou une réponse partielle. Dix-huit patients (41 %) ont eu une procédure multiple (2 cingulotomies pour 17 patients, et 3 cingulotomies pour l'un d'entre eux). Parmi eux il y avait seulement un répondeur et 2 répondeurs partiels. Les 2 patients qui avaient été des répondeurs partiels sont devenus répondeurs positifs à la deuxième opération.

Tableau 23. Résultat des cingulotomies, d'après Dougherty *et al.*, 2002 (114).

Réponse au traitement	Suivi postopératoire après la première cingulotomie		Suivi le plus récent (32 mois en moyenne)	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
Réponse positive*	5	11	14	32
Réponse partielle†	4	9	6	14
Non-réponse	25	57	22	50
Données non disponibles	10	23	2	5
Scores cliniques	Score	%	Score	%
Y-BOCS score	23,6	9,1	20,8	9,7
CGI score	3,6	-	Non donné	Non donné
<i>Beck depression inventory change (%)</i>	29,1	38,0	-26,7	46,5
Y-BOCS score avant après (%)	-20,4	29,2	28,7	28,0
Durée de suivi (mois)	6,7	2,2	32,0	30,1

* : diminution > 35 % sur l'échelle Y-BOCS et CGI de 1 à 2 ; † : soit diminution > 35 % sur l'échelle Y-BOCS ou CGI de 1 à 2.

Un quart à un tiers des patients ont eu une évolution plutôt favorable après cingulotomie antérieure.

— Capsulotomie antérieure

Les résultats obtenus après capsulotomie étaient du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec la cingulotomie. Les résultats sont présentés dans les *tableaux 24* et *25*.

Une étude de Lippitz *et al.* (115) a montré la corrélation entre la localisation des lésions de capsulotomie et l'évolution clinique : chez 19 patients ayant eu une capsulotomie, 9 remplissaient les critères d'évolution satisfaisante. Chez ces 9 patients les lésions se situaient toutes au même niveau dans la capsule interne à droite, ce qui n'était pas le cas des sujets ayant une évolution non satisfaisante.

Un tiers à la moitié des patients ont eu une évolution plutôt favorable après capsulotomie antérieure.

Tableau 24. Résultats des séries de cas sur la capsulotomie, d'après le *Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists, 2000 (113)*.

Études	Type d'étude	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Bingley, 1977	Rétrospective ? N = 35*	NOC	35 mois	EG, QI, Wechsler	42 % guéris, 24 % notablement améliorés ; 21 % modérément améliorés ; aucun aggravé, pas de rechute, diminution de l'anxiété, amélioration quotient intellectuel (QI)
Burzaco, 1981	Prospective N = 85*	NOC	1-2 ans		41 % guéris, 32 % notablement améliorés ; 22 % modérément améliorés, 5 % aucun changement ; aucun aggravé
Crow, 1977	Rétrospective ? N = 49†	NOC	2-12 ans	EG	50 % notablement améliorés 22 % modérément améliorés
Herner, 1961	Prospective N = 18*	NOC	24-80 mois	EG	39 % guéris, 11 % notablement améliorés ; 22 % modérément améliorés ; 11 % aucun changement ; 17 % aggravation
Irlé, 1998	Rétrospective N = 16‡	TOC (DSM-III)	16-22 ans	Y-BOCS	70 % des patients ont estimé avoir une amélioration de leurs symptômes de 50 %
Mindus, 1991	Prospective N = 10*	TOC (DSM-III)	8 ans	EG	60 % guéris ou notablement améliorés
Rylander, 1979	Prospective N = 10	NOC avec anxiété	9-26 mois	EG	29 % guéris, n = 2 ; 29 % notablement améliorés, n = 2 ; 29 % modérément améliorés, n = 2 ; 13 % aucun changement, n = 1
Rylander, 1979	Rétrospective N = 38*	NOC avec anxiété	21 mois-8 ans	EG	50 % guéris, n = 19 ; 21 % notablement améliorés, n = 8 ; 26 % modérément améliorés, n = 10 ; 5 % aucun changement, n = 1
Snaith, 1997	Prospective N = 5¶	TOC	1 an	GAF CPRS	Amélioration des scores

NOC : névrose obsessionnelle et compulsive ; EG : échelle globale ; * : thermocapsulotomie ; † : leucocoagulation multifocale ; guéris : libres de tout symptôme ; ‡ : lésion ventromédiales, ventrostriatale + étendues ; ¶ : lésion orbito-mésiale stéréotactique.

Tableau 25. Résultats d'une série de cas additionnelle sur la capsulotomie, d'après Greenberg *et al.*, 2003 (111).

Étude	Type d'étude	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Mindus, 1994	Série de cas rétrospective, N = 35	TOC	8 ans	CPRS-OC	16 (46 %) guéris (libres de symptômes) et 9 notablement améliorés, soit 70 % de bonnes évolutions

— Tractotomie sous-caudée

Les résultats des principales séries sont résumés dans les *tableaux 26 et 27*.

Les 2 études additionnelles analysées par Greenberg *et al.* (111) sont présentées dans le *tableau 27*.

Les études faisaient état de 50 % à 75 % d'amélioration après tractotomie sous-caudée (séries de faible effectif).

Tableau 26. Résultats des séries de cas sur la tractotomie sous-caudée d'après le *Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists, 2000 (113)*.

Études	Type d'étude	Diagnostic	Suivi	Mesures	Résultats
Cosyns, 1994	Série de cas prospective* N = 16	TOC (DSM-III)	7 ans	EG	Amélioration globale dans le groupe tractotomie subcaudale par thermolésion
Bartlett, 1977	Série de cas rétrospective† N = 2	NOC + dépression	1 an	EG	2 cas améliorés (l'un avec quelques symptômes persistants non gênants, l'autre avec symptômes persistants gênants)
Strom-Olsen, 1971	Série de cas rétrospective N = 20	NOC	16 mois - 8 ans	EG	35 % guéris, (n = 7) ; 20 % notablement améliorés, (n = 3) ; 20 % modérément améliorés, (n = 3) 30 % aucun changement, (n = 6) ; 5 % aggravés, (n = 1) ; 50 % rechute (n = 12)
Goktepe, 1975	Série de cas rétrospective N = 18	NOC	30 mois	EG	50 % notablement améliorés ou sans symptômes ; 33 % modérément améliorés ; 16 % inchangés

NOC : névrose obsessionnelle et compulsive ; * : thermolésion (n = 9), leucocoagulation multifocale (n = 7) ; † : tractotomie sous-caudale étendue.

Tableau 27. Résultats des séries de cas additionnelles sur la tractotomie sous-caudée, d'après Greenberg *et al.*, 2003 (111).

Études	Type d'étude	Diagnostic	Suivi	Résultats
Hodgkiss, 1995	Série de cas rétrospective N = 183	Dépression	> 2,5 ans	34 % de sujets bien et 32 % améliorés
Bridges, 1994	Série N = 1 300	Non décrit	Non connu	0 à 60 % de vie normale après tractotomie

— Leucotomie bilimbique

Montoya *et al.* (116) ont suivi 21 patients (âge moyen 41,6 ans) ayant subi une leucotomie limbique stéréotaxique entre 1993 et 1999 (10 hommes et 11 femmes). Quinze patients étaient atteints de TOC et 6 étaient des dépressifs majeurs. Pour 5 sujets il s'agissait de la première procédure, pour 7 patients de la deuxième, et pour le reste de la troisième. Dans le groupe TOC le suivi postopératoire était de 26 mois. À ce terme 12 patients ont été évalués : 5 d'entre eux ont été définis comme répondeurs sur la base du score CGI. Treize auto-évaluations étaient disponibles. Huit patients se disaient améliorés.

Price *et al.* (117) ont décrit les résultats de leucotomie bilimbique chez 5 sujets présentant des pathologies psychiatriques sévères avec automutilations. Les patients ont été suivis 31 mois en moyenne. Quatre des 5 patients ont été notablement améliorés notamment pour les mutilations.

Lopes *et al.* (101) ont comparé l'évolution de patients TOC ayant eu une psychochirurgie : l'amélioration était notée pour 27 à 57 % après cingulotomie, 56 à 100 % après capsulotomie, 33 à 57 % après tractotomie sous-caudée, 61 à 69 % après leucotomie limbique, et 62,5 % pour thalamo ou pallidotomie.

Sachdev *et al.* (118) ont décrit le cas d'une femme de 37 ans souffrant d'un TOC résistant et invalidant remarquablement soulagée par une leucotomie orbitofrontale.

Le suivi était de 3 ans et l'évaluation neuropsychologique préopératoire et postopératoire à 1 an ne montrait pas de dégradation (quotient intellectuel, mémoire visuelle et générale, etc.).

Les études faisaient état de 50 % à 75 % d'amélioration après leucotomie (séries de faible effectif).

IX.1.3. Sécurité

Les effets secondaires de la neurochirurgie ablatrice localisée ont été décrits par Greenberg *et al.* dans une revue de littérature (111). Ils ont été notablement moindres que ceux de la lobotomie. Les principales complications décrites sont les infections, les hémorragies, les crises d'épilepsie, la prise de poids. Le risque d'épilepsie postopératoire a été estimé de 1 à 5 %.

— Cingulotomie antérieure

Les effets secondaires les plus fréquents décrits dans les séries de cas étaient les céphalées, la fièvre, les nausées. Ces symptômes duraient de 24 à 48 heures. Vertiges, confusion, rétention urinaire et crises d'épilepsie étaient notés. La gravité de ces symptômes était généralement limitée mais ceux-ci pouvaient durer quelques semaines (*tableau 28*).

Tableau 28. Complications après cingulotomie antérieure rapportées dans la revue de littérature de Greenberg *et al.*, 2003 (111).

Études	Nombre de patients	Indications psychiatriques	Effets adverses (nombre de patients)
Rauch, 2003	1 000	Non décrit	Absence de décès lié à la procédure. En période postopératoire immédiate : céphalées, nausées, dysuries transitoires. L'incidence des crises d'épilepsie était de 1 à 5 % ; l'incidence de l'hémiplégie secondaire à l'hémorragie intracérébrale : 0,03 %
Dougherty, 2002	44	TOC	9 patients (20 %) ont eu au moins un effet secondaire. Une crise d'épilepsie, une hydrocéphalie nécessitant une ventriculostomie ; 2 sujets ont eu des troubles de la mémoire et un autre une apathie, ces effets ont persisté environ 1 an. Un suicide 6 ans après la chirurgie
Corkin, 1979	57	Non décrit	Absence d'effet cognitif ou comportemental indésirable
Cohen, 1999	-	Douleur	Altération modérée de l'initiative motrice ou intellectuelle

Le taux d'hémiplégies postopératoires était bas : Ballantine *et al.* (119) dans une série de 696 cingulotomies pour TOC observaient sur une période de 25 ans un taux d'hémiplégies postopératoires de 0,3 %. Ce même risque avait été estimé inférieur à 1 % par Jenike *et al.* (120). Après cingulotomie, Ballantine *et al.* n'observaient pas d'altération de l'intelligence, du comportement ou de la personnalité. Le taux de suicides observé dans la série de Jenike *et al.* était de 4 sur 33 sujets opérés avec un suivi de 13 ans. Les données relatives aux suicidés montrent que ces derniers étaient particulièrement dépressifs lors de l'évaluation préopératoire.

— *Capsulotomie antérieure*

Les complications postopératoires après thermocapsulotomie sont résumées dans le *tableau 29*.

Tableau 29. Complications après thermocapsulotomie rapportées dans la revue de littérature de Greenberg *et al.*, 2003 (111).

Études	Nombre de patients	Indications psychiatriques	Effets adverses (nombre de patients)
Herner, 1961	116	Non décrit	Céphalées postopératoires, confusion, incontinence
Mindus, 1991	24	TOC	Une hémorragie intra-opératoire sans séquelle, un patient épileptique, avec confusion et incontinence ; fatigue (n = 7), troubles de la mémoire (n = 4), suicide (n = 1), gain de poids (n = 3)
Nyman, 2001	200	Non décrit	Absence de troubles cognitifs et de troubles de la personnalité après une batterie de tests neuropsychologiques
Nyman, 1995	5	TOC	Réponses de type persévérance aux tests neuropsychologiques

L'étude de Nyman de 2001 (*tableau 29*) portant sur 200 capsulotomies n'a pas montré de modification après opération sur les performances cognitives ou le comportement, tandis qu'une autre étude de Nyman en 1995 (*tableau 29*) portant sur 5 patients trouvait une persévérance des erreurs chez les sujets traités.

— *Tractotomie sous-caudée*

Les effets adverses colligés dans la revue de littérature de Greenberg *et al.* (111) sont résumés dans le *tableau 30*. L'indication était principalement la dépression ; quelques patients étaient atteints de TOC.

La revue de Bridges *et al.* (121) portant sur 1 300 patients opérés majoritairement pour dépression a montré un taux de suicides inférieur (1 %) dans le groupe chirurgical comparativement au groupe traité médicalement (15 %).

Tableau 30. Effets adverses de la tractotomie sous-caudée - Revue de la littérature de Greenberg *et al.*, 2003 (111).

Études	Nombre de patients	Indications psychiatriques	Effets adverses (nombre de patients)
Goktepe, 1975	208	Dépression	Désinhibition transitoire Effets à long terme : modification de personnalité modérée pour 6,7 % des cas, épilepsie 2,2 %, 1 décès relatif à la procédure chirurgicale directement (migration d'une électrode d'Yttrium), 3 décès au total sur le suivi de 2,5 ans
Bridges, 1994	1 300	Dépression	Désinhibition transitoire Les modifications de personnalité n'ont pas été décrites

— *Leucotomie*

Pour documenter les effets indésirables de la leucotomie, la revue de Greenberg *et al.* (111) s'appuie sur 2 études. Les complications de la période postopératoire immédiate étaient les céphalées, la léthargie, l'apathie, l'incontinence. Ces complications persistaient des jours ou des semaines dans la première étude (n = 66 patients), et étaient transitoires dans la deuxième étude (n = 21 patients atteints de TOC).

Les complications relevées dans cette deuxième étude (116) sont résumées dans le *tableau 31*.

Tableau 31. Effets secondaires et complications de la leucotomie (n = 21), d'après Montoya *et al.*, 2002 (116).

Caractéristiques	Nombre de patients (pourcentage)	
	Transitoire	Persistant
Somnolence	6 [28]	0
Apathie	5 [23]	0
Incontinence	2 [9,5]	3 [14,2]
Crises épileptiques	3 [14,2]	1 [4,7]
Troubles de la mémoire à court terme	2 [9,5]	2 [9,5]
Fièvre	2 [9,5]	0
Céphalées	1 [4,7]	1 [4,7]
Agitation	1 [4,7]	0

La publication de Lopes *et al.* (101) parue en 2004 donne une synthèse des effets indésirables des différentes techniques neurochirurgicales employées pour traiter les TOC (*tableau 32*).

Tableau 32. Complications rapportées après psychochirurgie, d'après Lopes *et al.*, 2004 (101).

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

* : symptômes transitoires.

Les effets secondaires étaient fréquents (estimés à 20 % dans une série de 44 patients). Le taux de suicides variait de 0,05 à 0,014 %.

IX.2. Techniques de chirurgie fonctionnelle par stimulation profonde intracérébrale

IX.2.1. Description des techniques de stimulation pour les mouvements anormaux

Ce chapitre a été écrit d'après le protocole de recherche soumis au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CPPRB) de Bordeaux dans le cadre de l'étude nationale multicentrique sur le traitement du TOC par stimulation profonde, financée par le PHRC 2003 (AOM03141) et dont le promoteur est l'AP-HP (37).

La stimulation employée pour le traitement de la symptomatologie des TOC est voisine de celle utilisée pour le traitement de la maladie de Parkinson, à la cible près. Les patients sont opérés dans les services de neurochirurgie selon la procédure stéréotaxique habituelle. Les électrodes sont implantées en une seule séance sous anesthésie locale ou sous sédation intermittente.

Les coordonnées de la cible sont établies par rapport à un cadre de stéréotaxie fixé sur la tête. Une fusion d'image IRM et/ou scanner en conditions stéréotaxiques est également réalisable. L'IRM permet dans ce cas également de choisir un point d'entrée et une trajectoire dans le cerveau afin de minimiser les risques de lésion d'une structure vitale lors de la descente de l'électrode. La précision millimétrique nécessaire est facilitée par un contrôle peropératoire électrophysiologique et par imagerie.

Pour la mise en place des électrodes les modalités opératoires sont variables selon les équipes :

- phase d'enregistrement peropératoire de l'activité cellulaire pour confirmer ou améliorer le positionnement défini par l'imagerie (repérage de l'activité du noyau cible par micro-électrodes) ;
- phase clinique pour déterminer le meilleur positionnement de l'électrode en testant différentes intensités de stimulation. Cette phase requiert la coopération active du patient et dure entre 1 et 2 heures par côté. Elle permet de reproduire les effets du traitement, bénéfiques ou indésirables.

Une deuxième intervention sous anesthésie générale (dans un délai de 2 à 10 jours) est nécessaire pour implanter la pile électrique en sous-cutané au niveau sous-claviculaire ou abdominal. Les connexions entre électrodes et stimulateur sont tunnelisées sous la peau ; un programmateur externe permet au médecin de choisir la fréquence et l'intensité des signaux de stimulation. Il détermine le niveau d'intensité de la stimulation en fonction de l'amélioration des symptômes.

Un changement de pile est à prévoir tous les 5 à 7 ans. Le traitement médicamenteux est adapté en fonction de l'amélioration apportée par la stimulation cérébrale profonde (SCP). Les paramètres de stimulation sont ajustés en hospitalisation.

IX.2.2. Efficacité

Les études retenues sont de niveau II-III (étude comparative en cross-over stimulation on/off de faible effectif) et des séries de cas. L'efficacité du traitement des TOC par stimulation profonde n'était comparée ni à l'efficacité du traitement médicamenteux ni à celle des autres techniques de psychochirurgie.

— Étude comparative en cross-over et suivi à moyen et long terme (stimulation capsulaire)

Trois publications (122-124) décrivaient les résultats de la stimulation cérébrale dans une série de 8 patients atteints de TOC sévère résistant au traitement médicamenteux ainsi qu'aux thérapies comportementales et cognitives. Six patients ont été opérés

dans une première phase (122,123), puis 2 patients supplémentaires de la même série ont été inclus, portant à 8 l'effectif total de l'essai (125).

Les critères d'enrôlement comportaient des interrogatoires structurés du sujet afin de déterminer s'il remplissait les critères de définition du trouble obsessionnel compulsif selon le DSM-IV. La sévérité était confirmée par un score Y-BOCS supérieur à 30/40 et un score EGF de 45 ou moins. Les symptômes devaient avoir persisté à ce niveau depuis au moins 5 ans, malgré un traitement optimal médicamenteux et comportemental (c'est-à-dire après échec de deux inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la clomipramine, des traitements antipsychotiques et des thérapies comportementalistes). Les sujets devaient avoir plus de 18 ans et moins de 60 et être capables de comprendre les instructions et de donner leur consentement. Ont été exclus les sujets ayant des antécédents de psychose, des affections cérébrales fonctionnelles ou lésionnelles (autres que tics moteurs ou syndrome de Gilles de la Tourette).

Après information et obtention du consentement, le traitement médicamenteux a été réduit au minimum efficace et maintenu à ce niveau 6 mois avant l'opération. Aucun autre type de thérapie n'était dispensé pendant l'essai. Si l'état du patient n'était pas amélioré au bout d'un an de stimulation, la capsulotomie antérieure était proposée. Deux électrodes quadripolaires ont été implantées en conditions stéréotaxiques chez les 8 patients inclus, la cible choisie étant identique à la cible utilisée pour la capsulotomie antérieure au niveau des capsules internes. Selon leur choix, les patients ont été implantés sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale. Le plan de l'étude était un essai prospectif exploratoire (n = 1), destiné à modifier pour ajustement les paramètres de stimulation et de position selon le comportement du patient, et à adapter la stimulation pour les patients suivants. Le protocole incluait 6 principales étapes (*tableau 33*).

Tableau 33. Étapes du protocole d'évaluation de la stimulation profonde chez 6 patients TOC résistants d'après Gabriëls, 2004 (125).

Étape	Protocole	Durée	Investigations
1	Sélection des patients et évaluation	3 mois	Évaluation en début de protocole
2	Intervention neurochirurgicale		Implantation des électrodes
3	Recherche des paramètres optimaux	2 semaines	Période test pour la recherche des combinaisons de stimulation optimales
4	Phase initiale chronique	Variable 3-6 mois	Observation des effets de la stimulation
5	<i>Cross-over</i>	2*-3 mois	Effets stimulation <i>on/off</i>
6	Phase de stimulation chronique	Essais cliniques (6 mois) puis observation indéfinie	6 mois d'essais multiples avec stimulation <i>on</i> ou <i>off</i> et évaluation en aveugle ; suivi à long terme

L'étude de Nuttin *et al.* (123) réalisait une évaluation en double aveugle (patients, psychiatres et psychologues évaluateurs) dont le plan expérimental était un *cross-over* pour 4 des 6 premiers patients (3 mois de stimulation *on* puis 3 mois de stimulation *off* ou vice-versa, en ordre aléatoire). Pendant la phase postopératoire immédiate (durée quelques semaines ou quelques mois), les paramètres optimaux de stimulation étaient déterminés par l'essai de différentes amplitudes, fréquences et intensités.

Le niveau de la stimulation étant ajusté de façon à réduire les pensées obsédantes, la dépression et l'anxiété, les différentes combinaisons testées étaient évaluées après 0,5 à 5 minutes de stimulation selon l'examen clinique et la réponse du patient. Elles concernaient de façon simultanée et symétrique les deux capsules (*tableau 34*).

Après cette phase, les patients étaient maintenus en stimulation *on*. Les résultats à moyen terme étaient repris par Cosyns *et al.* (122) et Gabriëls *et al.* (124).

Tableau 34. Paramètres optimaux de stimulation chez les différents patients pendant la phase *on* du *cross-over* chez 4 patients, d'après Nuttin *et al.*, 2003 (123).

Patient n°	Électrodes	Largeur de signal (µs)	Fréquence (Hz)	Amplitude (V)
1	0-1-2-3+	210	100	5,5
2	1+1-2+	210	100	9
3	0-1-2-3+	210	100	4
4	1-2+	450	100	10,5

- : électrode négative ; + : électrode positive.

Le critère d'évaluation primaire était le score Y-BOCS, mais les scores CGS (*Clinical Global Severity Scale*), CGI et BDI (*Beck Depression Inventory*) étaient également évalués 2 semaines avant chirurgie puis à la fin de chaque phase du *cross-over*. La signification clinique des scores obtenus sur les différentes échelles est résumée dans le *tableau 35*.

Tableau 35. Signification clinique des scores d'évaluation, d'après Nuttin *et al.*, 2003 (123).

Score Y-BOCS		Score CGS	Score CGI
Score	Degré de l'atteinte		
0-7	Subclinique	0 Absence de maladie	1 Aggravation majeure
8-15	Moyenne	1 Minimale	2 Aggravation
16-23	Modérée	2 Moyenne	3 Absence de modification
24-31	Sévère	3 Modérée	4 Amélioration mineure
32-40	Extrêmement sévère	4 Sévère - Modérée	5 Amélioration importante
		5 Sévère	6 Amélioration très importante
		6 Très sévère	

La différence jugée cliniquement intéressante pour le score Y-BOCS était une diminution induite par la stimulation d'au moins 35 %.

Les résultats cliniques et l'évolution des patients sont résumés ci-après et dans le *tableau 36*.

Tableau 36. Résultats cliniques de la stimulation pendant la phase de *cross-over* (en aveugle), stimulation *on* ou *off*, et en fin d'évaluation avec stimulation, d'après Nuttin *et al.*, 2003 (123).

Patient	Suivi (mois)	Scores Y-BOCS	Scores CGS	Scores CGI
1	31	B : 38 ; off : 34 ; on : 29 ; R : 22	B : 4 ; off : 5 ; on : 4 ; R : 4	off : 3 ; on : 3 ; R : 5
2	26	B : 33 ; off : 29 ; on : 16 ; R : 22	B : 6 ; off : 5 ; on : 3 ; R : 3	off : 3 ; on : 5 ; R : 5
3	24	B : 30 ; off : 30 ; on : 12 ; R : 12	B : 6 ; off : 5 ; on : 2 ; R : 1	off : 3 ; on : 5 ; R : 6
4	21	B : 38 ; off : 34 ; on : 22 ; R : nd	B : 6 ; off : 5 ; on : 4 ; R : nd	off : 3 ; on : 5 ; R : nd

nd : données non disponibles ; scores Y-BOCS : B (Base) : scores obtenus en préchirurgical ; on : scores obtenus stimulateur *on* ; off : stimulateur *off* ; R (récent) : score obtenu à la dernière évaluation (suivi en mois).

Chez le premier patient la consommation excessive d'énergie menait au remplacement de la batterie tous les 5 mois. Malgré des effets cliniques bénéfiques, les électrodes ont dû être retirées à 15 mois d'évolution et le patient a eu une capsulotomie antérieure bilatérale (opposition du malade à la stimulation, voir plus loin).

Chez les patients 2, 3 et 4, les scores Y-BOCS pendant la phase postopératoire en condition *on* diminuaient de plus de 35 % par rapport au score de base (critère primaire). Chez ces patients répondeurs, l'amélioration et l'effet bénéfique induit par la stimulation étaient maintenus durant tout le suivi (au moins 21 mois après la chirurgie).

Les scores CGS, initialement à 5 (atteinte sévère) en condition *off*, atteignaient un score moyen de 3,3 (atteinte modérée à sévère-modérée) lorsque la stimulation était *on* chez les 4 patients. Les scores CGI étaient inchangés chez 1 patient et améliorés chez les 3 autres.

Le score de dépression de Beck était inchangé pour le patient 1, que la stimulation soit *on* ou *off*. Ce même score chez les patients 2, 3 et 4 était dans la moyenne basse (score moyen $23 \pm 13,1$) en condition *on* et augmentait notamment (score moyen $40 \pm 7,8$) à la dernière évaluation.

Les patients, de retour chez eux, continuaient d'être suivis par leur psychiatre habituel, le traitement était maintenu stable et aucune psychothérapie additionnelle n'était débutée durant cette période (122,124). Le patient faisait une auto-évaluation toutes les semaines sur Y-BOCS-SRS (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale - Self Rating Scale*) et POMS (*Profile of Mood States 32 short version*) pendant la première année. Des entretiens semi-structurés étaient conduits avec l'entourage familial. Des tests neurophysiologiques complets ont été réalisés en préopératoire et à 1 an : Raven SPM (*Raven Standard Progressive Matrices* : facultés intellectuelles globales), PASAT (*Paced Auditory Serial Attention Test* : vitesse de traitement de l'information au niveau central), CFR (*Rey Osterrieth Complex Figure Test* : mémoire visuelle et faculté de construction dans l'espace), DSpT (*Digital Span Test* : mémoire à court terme), WAIS-RNI (*Wechsler Adult Intelligence Scale* : capacité de rétention visio-spatiale), WFT (*Word Fluency Test* : fluence verbale), Tol (*Tower of London* : capacité d'anticipation), WCST (*Wisconsin Card Sorting Test* : stratégie, conceptualisation) ainsi que des tests de personnalité (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*).

À 1 an, les tests objectifs (Y-BOCS, tests de personnalité) ont montré une amélioration significative pour 3 patients. Chez 2 des patients la stimulation profonde était un succès, induisant une chute de plus de 35 % des scores Y-BOCS. L'autre patient n'avait aucun changement même après modification des paramètres.

Aucune dégradation cognitive n'avait été observée.

L'évolution des patients est résumée ci après :

Sujet n°1 : homme de 35 ans, suivi de 15 mois après stimulation et 47 mois après capsulotomie. Cette personne n'a jamais rapporté d'amélioration de ses pensées obsessionnelles suite à la stimulation profonde. Son anxiété est demeurée constante, ainsi que les obsessions idéatives. Les fils des électrodes le gênaient, il fit une fixation sur les générateurs et les électrodes placés dans son corps ; il était déçu de l'inefficacité de la thérapeutique en laquelle il avait placé tous ses espoirs. Les pensées suicidaires étaient secondairement réapparues. La décision d'enlever le dispositif et de pratiquer une capsulotomie, 15 mois après l'opération, fut prise.

Après capsulotomie, la sévérité des symptômes décru notamment sur environ une année. Il reprit une vie sociale et professionnelle.

Sujet n°2 : femme de 52 ans, mariée. Cette femme avait été hospitalisée durant plusieurs années en secteur psychiatrique avant la chirurgie. Après la pose des électrodes, elle retourna vivre chez elle avec son mari et ses enfants. Le suivi était de 60 mois après la pose des électrodes de stimulation (juin 2003). Ses obsessions n'avaient pas totalement disparu mais elle était capable jusqu'à un certain point d'avoir de nouveau une activité à la maison et de contrôler ses compulsions. La phase postopératoire avait été particulièrement difficile avec une fluctuation majeure de la

sévérité des symptômes de la lignée TOC qui avaient justifié quelques hospitalisations. Un ajustement progressif avait amélioré les symptômes et l'anxiété.

Sujet n°3 : femme de 38 ans, célibataire, qui avait perdu son emploi à cause de la sévérité de ses symptômes, suivi de 57 mois après stimulation.

Chez cette patiente l'amélioration avait été notable sur tous les paramètres : pensées obsessionnelles, compulsions, anxiété, humeur, vie sociale, activité...

Sa batterie devant être changée tous les 6 mois, elle finit par diminuer l'amplitude de la stimulation lorsqu'elle était chez elle le soir, dans des limites strictes définies avec le neurochirurgien, et l'augmentait lorsqu'elle devait répondre à une demande sociale.

Sujet n°4 : homme de 35 ans, sujet à des obsessions de type empoisonnement ou blessure involontaire des autres par provocation d'accidents, suivi de 39 mois après stimulation.

Cette personne était retournée à l'hôpital psychiatrique après la chirurgie. Avant la stimulation sa maladie était extrêmement sévère et incapacitante, après stimulation elle devint extrêmement fluctuante. La recherche des paramètres de stimulation optimaux pour une stabilisation prit environ 1 an. Les symptômes présentés avant la stimulation diminuèrent en durée mais une certaine désinhibition avec idées de grandeur et comportement antisocial apparaissait à certaines occasions. Finalement, les fluctuations étaient difficiles à tolérer, l'option de retrait des électrodes et de la capsulotomie fut proposée et acceptée par le sujet.

Sujet n°5 : femme de 40 ans qui avait dû abandonner son emploi du fait de la sévérité des symptômes, suivi de 19 mois après stimulation.

Chez cette femme l'amélioration a été partielle et a porté principalement sur les compulsions. Les obsessions ont diminué à un degré moindre. Elle était devenue moins dépendante de sa famille et des autres. Elle a pu reprendre une activité sociale.

Sujet n°6 : homme de 37 ans, marié et père de 3 enfants, médecin ayant dû cesser son activité de radiologue, suivi de 14 mois après stimulation. La vie de ce sujet a été transformée par la stimulation. Il put reprendre une vie sociale et un travail à l'extérieur, ses obsessions furent réduites à un minimum tolérable (d'autant que les compulsions étaient devenues contrôlables).

Sujet n°7 : femme de 39 ans, qui avait eu des relations pathologiques à la nourriture pendant l'adolescence (anorexie boulimie) puis des symptômes de la série obsessions compulsions (obsessions d'ordre et de symétrie), suivi de 4 mois après stimulation. Ce sujet a expérimenté de très bons résultats sur les obsessions et les compulsions. Cette femme put de nouveau s'occuper de la maison, faire le jardin... elle reprit des cours sur ordinateur et se montra très indépendante de sa famille.

Sujet n°8 : homme de 40 ans qui présentait des rituels de contamination, suivi de 3 mois après stimulation. Ce sujet expérimenta une amélioration substantielle bien que non totale de sa condition. Ses symptômes interféraient très peu avec sa vie sociale.

— *Séries de cas, cible sous-thalamique*

Les 2 patients décrits dans la publication de Mallet *et al.* (3) étaient une femme de 51 ans et un homme de 51 ans. Tous deux présentaient une maladie de Parkinson sévère invalidante et un trouble obsessionnel compulsif.

La première patiente avait des complications motrices sévères de sa maladie de Parkinson. Son TOC évoluait depuis 33 ans avec des idées obsessionnelles concernant la mort et la saleté, stables dans le temps. Deux semaines après l'insertion d'électrodes de stimulation dont l'indication était le traitement des symptômes parkinsoniens, ses symptômes relatifs au TOC avaient disparu.

Le deuxième patient avait des dyskinésies sévères et des fluctuations motrices. Ses idées compulsives concernaient les rituels de vérification qui, après une phase de stabilité, avaient été exacerbés par la maladie de Parkinson débutante. Ces rituels prenaient, au moment de l'insertion des électrodes, 3 heures de sa journée. Deux semaines après l'insertion des électrodes, les obsessions avaient nettement diminué et les compulsions avaient disparu.

Ces patients avaient subi une évaluation psychologique avant chirurgie et 6 mois après. Les améliorations notées dans les obsessions et la disparition des compulsions chez les 2 patients étaient objectivées par les scores obtenus sur les échelles Y-BOCS, MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), BAS (*Brief Anxiety Rating Scale*). À 2 ans de suivi, les patients étaient restés stables, sans récurrence de leurs troubles. L'hypothèse selon laquelle l'amélioration des troubles obsessionnels aurait pu être relative à l'amélioration des symptômes parkinsoniens n'a pas été retenue par les auteurs au motif que les symptômes des TOC avaient précédé ceux de la maladie de Parkinson et que chez la patiente, l'amélioration des TOC ne s'était pas accompagnée de l'amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson.

Fontaine *et al.* (126) présentent le cas d'un homme de 49 ans souffrant de TOC sévère associé à une maladie de Parkinson, et chez lequel la stimulation bilatérale de la cible sous-thalamique a été efficace sur les 2 pathologies. Les effets sont restés stables sur toute la période d'observation (1 an).

— Autres cibles

Anderson et Ahmed (127) ont rapporté un cas de TOC rebelle chez une femme de 35 ans avec troubles sévères et idées de suicide. Cette patiente a eu une implantation d'électrodes de stimulation cérébrale sous contrôle stéréotaxique et IRM (implantation au niveau de la capsule antérieure). Le suivi était de 3 mois. L'amélioration était significative sur le score Y-BOCS.

L'importance de l'énergie nécessaire pour obtenir et maintenir l'efficacité du dispositif a conduit une autre équipe à stimuler une cible proche mais différente, le noyau accumbens (128). La stimulation du noyau accumbens, situé entre le complexe amygdalien, les ganglions de la base, les noyaux thalamiques médio, dorsaux et le cortex préfrontal a été testée chez 4 patients par Sturm *et al.* (128). L'implantation des électrodes permettait la stimulation dans la capsule interne et l'enveloppe du noyau accumbens.

Lors de l'implantation chez le premier patient, une période de plusieurs semaines a permis de tester différentes combinaisons de stimulation (stimulation bilatérale ou unilatérale). La stimulation bipolaire et unilatérale de 2 contacts situés sur l'électrode droite dans le noyau accumbens réduisit chez ce sujet significativement les symptômes. La stimulation bilatérale n'améliorait pas les effets. L'activation des électrodes placées dans la capsule interne n'était pas ou peu efficace.

Chez 3 de ces patients la stimulation a conduit à une amélioration quasi totale des symptômes d'anxiété et de TOC. L'amélioration a été notée de quelques jours à plusieurs semaines après implantation. Le quatrième patient n'a retiré aucun bénéfice de l'implantation. Chez ce sujet une IRM avait révélé un déplacement de l'électrode.

Un homme de 56 ans souffrant de TOC et d'une dépression sévère a été stimulé dans la partie ventromédiale du striatum (129). La stimulation a été efficace à la fois sur la dépression et sur les symptômes du TOC. La rémission a été obtenue au début du sixième mois pour la dépression et la rémission des symptômes du TOC après 1 an.

Aux États-Unis, le *National Institute of Mental Health* est à l'initiative d'un essai destiné à évaluer l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde pour réduire la sévérité des

symptômes et améliorer la qualité de vie des patients ayant un trouble obsessionnel compulsif. Il s'agit d'un essai pilote (130).

IX.2.3. Sécurité

L'utilisation d'IRM chez les patients porteurs de stimulateurs centraux peut se révéler dangereuse (131) lorsque la bobine de l'IRM implique l'ensemble de la boucle de stimulation. Les risques sont ceux de l'augmentation de la température, les interactions avec les champs électromagnétiques, l'induction de circuits électriques.

La fermeture accidentelle du dispositif par une source magnétique a été décrite. Un patient a eu des lésions permanentes et un état végétatif secondairement à une diathermie par radiofréquence pour un problème dentaire (132).

Les complications de la stimulation centrale pour troubles des mouvements ont été décrites par Hariz (133) dans une revue non systématique de la littérature. Nous en reprenons les éléments essentiels ainsi que les complications rapportées par Gabriëls *et al.* (124,125), Nuttin *et al.* (123) et Cosyns *et al.* (122).

— Complications peropératoires

Les explorations électrophysiologiques peuvent déclencher des hémorragies et des hématomes intracrâniens : l'indication de ce type de chirurgie doit peser le bénéfice de la stimulation avec les risques de la stéréotaxie, en relation avec le nombre d'électrodes implantées.

— Complications postopératoires

Ces complications liées au dispositif sont de type dislocation d'électrodes, cassures, érosion de la peau en regard du générateur, etc. Gabriëls (125) a décrit des paresthésies transitoires, des modifications de l'humeur avec le réglage des électrodes, des sensations nauséuses, des contractions musculaires de la face.

Les effets secondaires notés dans les études de Nuttin *et al.* (123), Cosyns *et al.* (122) et Gabriëls *et al.* (124,125) sont résumés dans le *tableau 37*. L'insomnie n'était pas observée, ni la manie ou l'anxiété.

Tableau 37. Effets secondaires notés chez 7 patients d'après Nuttin *et al.*, 2003 (123), Gabriëls *et al.*, 2003-2004 (124,125) et Cosyns *et al.*, 2003 (122).

Patient n°	Effet constaté
Patient 2	Perte de poids, maladresse, incontinence urinaire transitoire. Cette patiente a fait 2 tentatives de suicide pendant le suivi
Patient 3	Gain de poids, fatigue chronique, troubles de la mémoire (non objectivés par les tests avant et à 1 an après chirurgie). Cet état était préféré par le patient aux symptômes du TOC, gain de poids, désinhibition cognitive et comportementale à haute amplitude, réversible
Patient 4	Gain de poids, désinhibition cognitive et comportementale à haute amplitude, réversible, maladresse
Patient 5	Gain de poids, irritabilité et agressivité, conduite à risque, incontinence urinaire transitoire
Patient 6	Gain de poids, diminution de l'émotivité, maladresse
Patient 7	Gain de poids
Patient 8	Gain de poids, sensations olfactives anormales transitoires

Le gain de poids moyen était de 6 kg à 1 an d'évolution, et 2 patients avaient pris plus de 10 kg (patients 3 et 6). Ces excès sont à ramener au poids antérieur du sujet. Les effets secondaires sur le comportement et la personnalité, décrits comme réversibles,

devront toutefois faire l'objet d'un suivi rigoureux afin de mieux apprécier leur fréquence, leur description et leur évolution à long terme.

Au total

On dispose, pour cette indication, de séries de cas dont une étude prospective et une étude de bonne qualité méthodologique bien qu'incluant peu de patients.

Les résultats sont prometteurs bien que préliminaires (notamment la meilleure cible n'est pas définitivement identifiée).

Les effets secondaires sont restés limités dans les études retenues.

Les pathologies concernées sont des pathologies d'exception très invalidantes (idées suicidaires, automutilations, etc.) et il n'existe pas de technique alternative.

Dans l'étude en cross-over, les scores Y-BOCS retournaient à leur valeur préopératoire quand la stimulation était off, les résultats concordaient avec les évaluations sur les échelles CGS et CGI.

Tous les patients n'étaient pas répondeurs.

— *Complications psychiatriques au long cours*

Piasecki et Jefferson (134) ont évalué les complications psychiatriques au long cours de la stimulation centrale, dans une revue de littérature portant sur la stimulation centrale quelle qu'en soit la cible. Seules des séries de cas ont pu être identifiées. Des modifications de l'humeur de type manie ou dépression ont été décrites, secondairement à la mise en place d'une stimulation centrale pour TOC. D'autres complications neuropsychiatriques, telles que la diminution de la fluence verbale, des troubles de la mémoire, la survenue d'agoraphobie, sont décrites.

Bien que peu de patients soient concernés dans ces études, l'apparition de complications psychiatriques à distance constitue un champ d'investigation complémentaire et nécessaire afin de connaître le risque réel des patients candidats à la stimulation centrale.

— *Conditions d'exécution*

Les conditions d'organisation nécessaires aux procédures de stimulation cérébrale profonde ont été définies avec l'aide des experts des centres référents par le CEDIT (135).

Équipements

Imagerie : IRM haut champ de 1 à 1,5 Tesla, téléradiologie, électrophysiologie peropératoire ; dispositifs implantables.

Caractéristiques des services hospitaliers

L'hôpital doit être doté :

- d'un service de neurologie intégrant une unité spécialisée dans la maladie de Parkinson ou la pathologie du mouvement ;
- d'un service de neurochirurgie au sein duquel au moins un chirurgien est formé à la stéréotaxie ;
- d'un service d'explorations neurofonctionnelles au sein duquel un neurophysiologiste est formé à l'enregistrement cellulaire neuronal ;
- d'un service de psychiatrie adulte possédant des praticiens spécialisés dans les troubles anxieux ou les TOC.

Ressources humaines

Un niveau optimal d'activité avec un rythme minimal d'au moins une prise en charge mensuelle par neurochirurgien est requis :

- spécificité et lourdeur des prises en charge ;
- organisation de la multidisciplinarité sous l'égide d'un coordonnateur ;
- mise en place d'un registre ;
- le suivi à long terme des patients pourrait être pensé en termes de réseau de compétences.

ANNEXES

I. TEXTE DE L'AFTOC, ASSOCIATION FRANÇAISE DE PERSONNES SOUFFRANT DE TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS (**CELIA LE FAHER, SECRETAIRE ADJOINTE ET CHRISTOPHE DEMONFAUCON, PRESIDENT**)

« Du TOC au ROC, échec ou résistance ? :

Les personnes souffrant de TOC peuvent être confrontées à de nombreuses difficultés.

- 1. Errance ou retard diagnostique parfois très longs (consultation de plusieurs médecins)*
- 2. Diagnostics sans prise en compte suffisante des éventuels troubles associés*
- 3. Manque de thérapeutes cognitivo-comportementalistes (régions entières sans thérapeutes)*
- 4. Paiement à l'acte rendant difficile l'application des TCC selon les validations issues de la recherche. Technique thérapeutique reconnue efficace et validée, mais diversement appliquée sur le terrain, selon la motivation du thérapeute, du patient, de l'entourage*
- 5. Psychologues non remboursés*
- 6. Informations et conseils à l'entourage parfois entravés malgré la volonté du patient*
- 7. Affrontements théoriques et pratiques au détriment des patients*
- 8. Grande et grave rareté des TCC en pédopsychiatrie*
- 9. Réticence de patients à consulter (honte, peur d'être pris pour fou), à observer un traitement médicamenteux (crainte des effets secondaires) ou psychothérapeutique (crainte ou difficulté d'application)*
- 10. Manque de formation, incompréhension de l'entourage (familial, scolaire, professionnel)*
- 11. Difficulté d'accès aux très rares cliniques et hôpitaux spécialisés en France et en Europe (non prise en compte de l'efficacité des TCC, politique des secteurs)*

Le ROC, à ce titre, s'il n'est pas toujours la pierre angulaire des problèmes exposés ci-dessus, a eu souvent toutes les chances d'une prise en charge inadéquate. C'est pourquoi l'évaluation et les indications de la psychochirurgie pour les troubles obsessionnels compulsifs résistants aux traitements ou ROC sont doublement importantes. D'une part, la détermination du parcours des soins oblige à suivre les recommandations avant de déclarer une personne souffrant de ROC. D'autre part, elle permet d'améliorer l'accès aux traitements reconnus comme efficaces, la prise en compte des troubles associés, de l'entourage, et de réserver la psychochirurgie aux personnes souffrant véritablement de ROC. L'évolution des idées, des recherches et des moyens permettra un jour de soigner le plus tôt possible, le mieux possible, avec les soins les plus adaptés. Dans l'amplitude des différents médicaments et psychothérapies, chacun avec leurs atouts et leurs contre-indications, il existe des traitements évalués respectueux de la demande du patient à être soigné, et de l'entourage à être informé, mais il faudra tout le travail des spécialistes, institutions et associations pour qu'ils soient largement utilisés, acceptés, reconnus, quel que soit le niveau de gravité de la maladie avec ou sans troubles associés. »

II. LISTE DES ACTIVITES COMPULSIVES

reproduit d'après Bouvard et Cottraux, 2000 (136) © Masson.

Nom : Date : Sexe : Âge :

Instruction : évaluer chaque activité sur l'échelle ci-dessous en fonction de la gêne présentée. Cocher le nombre approprié.

0. Pas de problème – même temps pour cette activité que n'importe qui – pas besoin de répéter ou d'éviter.			
		1. L'activité prend environ deux fois plus de temps que pour la plupart des gens, doit être répétée deux fois, ou tend à être évitée.	
		2. L'activité prend trois fois plus de temps que pour la plupart des gens, ou doit être répétée trois fois ou plus, ou est habituellement évitée.	
		3. Incapacité de réaliser ou de tenter cette activité.	
			ACTIVITÉ 1. Prendre un bain ou une douche.
			2. Se laver les mains et le visage.
			3. Laver, peigner, brosser vos cheveux.
			4. Brosser vos dents.
			5. S'habiller et se déshabiller.
			6. Uriner aux toilettes.
			7. Déféquer aux toilettes.
			8. Toucher les autres, ou être touché par les autres.
			9. Manier des détritrus ou des poubelles.
			10. Laver des vêtements.
			11. Laver les plats.
			12. Manipuler ou faire cuire la nourriture.

0. Pas de problème – même temps pour cette activité que n’importe qui – pas besoin de répéter ou d’éviter.			
1. L’activité prend environ deux fois plus de temps que pour la plupart des gens, doit être répétée deux fois, ou tend à être évitée.			
2. L’activité prend trois fois plus de temps que pour la plupart des gens, ou doit être répétée trois fois ou plus, ou est habituellement évitée.			
3. Incapacité de réaliser ou de tenter cette activité.			
ACTIVITÉ			
			13. Nettoyer la maison.
			14. Tenir les choses en ordre.
			15. Faire les lits.
			16. Nettoyer les souliers.
			17. Toucher les poignées de porte.
			18. Toucher vos parties génitales ; les caresses, les rapports sexuels.
			19. Visiter un hôpital.
			20. Fermer ou ouvrir la lumière ou les robinets.
			21. Fermer ou verrouiller les portes et les fenêtres.
			22. Utiliser un appareil électrique.
			23. Faire de l'arithmétique ou des comptes.
			24. Aller au travail.
			25. Faire votre travail.
			26. Écrire.
			27. Remplir des imprimés.
			28. Poster des lettres.
			29. Lire.
			30. Marcher dans les rues.
			31. Voyager en train, bus ou voiture.
			32. S'occuper des enfants.

0. Pas de problème – même temps pour cette activité que n’importe qui – pas besoin de répéter ou d’éviter.

1. L’activité prend environ deux fois plus de temps que pour la plupart des gens, doit être répétée deux fois, ou tend à être évitée.

2. L’activité prend trois fois plus de temps que pour la plupart des gens, ou doit être répétée trois fois ou plus, ou est habituellement évitée.

3. Incapacité de réaliser ou de tenter cette activité.

ACTIVITÉ

33. Manger au restaurant.

34. Aller dans les W.C. publics.

35. Avoir des rendez-vous.

36. Jeter des objets.

37. Acheter des objets au magasin.

38. Autres situations (décrivez-les).

NOTE :

III. INVENTAIRE DE PADOUE (*THE PADUA INVENTORY*)

reproduit d'après Bouvard et Cottraux, 2002 (137)

© Tous droits réservés :

d'après Sanavio, 1988 (70) reprinted from *Behavior Research and Therapy*. Vol. 26, N°2, pp 169-77, with permission from Elsevier.

et d'après la traduction de Freeston M.H, Ladouceur R, Letarte H, Thibodeau N, Gagnon F, reproduite avec la permission de Mark Freeston.

Les énoncés suivants réfèrent à des pensées et des comportements qui peuvent survenir tous les jours dans la vie de chacun. Pour chacun des énoncés, choisir la réponse qui semble le mieux vous décrire, en tenant compte du degré de perturbation que ces pensées ou comportements peuvent vous causer. Cotez vos réponses comme suit :

0	1	2	3	4
Pas du tout	Peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
_____	1.	Je sens que mes mains sont sales quand je touche de l'argent.		
_____	2.	Je pense qu'un contact, même léger, avec des sécrétions corporelles (transpiration, salive, urine, etc.) peut contaminer mes vêtements ou me nuire de quelque façon.		
_____	3.	J'éprouve de la difficulté à toucher un objet quand je sais que des étrangers ou d'autres personnes l'ont touché.		
_____	4.	J'éprouve de la difficulté à toucher les déchets ou les choses sales.		
_____	5.	J'évite d'utiliser les toilettes publiques parce que j'ai peur d'attraper des maladies ou d'être contaminé(e).		
_____	6.	J'évite d'utiliser les téléphones publics parce que j'ai peur d'attraper des maladies ou d'être contaminé(e).		
_____	7.	Je lave mes mains plus souvent et plus longtemps que nécessaire.		
_____	8.	Parfois, je dois me laver ou me nettoyer simplement parce que je crois qu'il est possible que je sois sale ou contaminé(e).		
_____	9.	Si je touche à quelque chose que je crois contaminé, je dois immédiatement me laver ou me nettoyer.		
_____	10.	Si un animal me touche, je me sens sale et je dois immédiatement me laver ou changer mes vêtements.		
_____	11.	Quand des doutes et des inquiétudes me viennent à l'esprit, je ne peux pas me reposer avant d'en avoir discuté avec une personne rassurante.		
_____	12.	Quand je parle, j'ai tendance à répéter les mêmes choses et les mêmes phrases plusieurs fois.		
_____	13.	J'ai tendance à demander aux gens de répéter les mêmes choses plusieurs fois de suite même si j'ai bien compris ce qu'ils disaient la première fois.		
_____	14.	Je me sens obligé(e) de suivre le même ordre lorsque je m'habille, me déshabille et me lave.		
_____	15.	Avant d'aller me coucher, je dois faire certaines choses dans un certain ordre.		
_____	16.	Avant d'aller au lit, je dois suspendre ou plier mes vêtements d'une façon spéciale.		
_____	17.	Je sens que je dois répéter certains chiffres sans aucune raison.		
_____	18.	Je dois faire les choses plusieurs fois avant de penser qu'elles sont faites correctement.		
_____	19.	J'ai tendance à vérifier les choses plus souvent que nécessaire.		
_____	20.	Je vérifie et revérifie les robinets, le four, la cuisinière et les interrupteurs de lumière même après les avoir fermés.		

- _____ 21. Je retourne à la maison vérifier les portes, fenêtres, tiroirs, etc. pour m'assurer qu'ils sont correctement fermés.
- _____ 22. Je vérifie continuellement en détail les formulaires, documents, chèques, etc. pour être certain(e) de les avoir remplis correctement.
- _____ 23. Je reviens continuellement en arrière pour voir si les allumettes, les cigarettes, etc. sont bel et bien éteintes.
- _____ 24. Quand je manipule de l'argent, je le compte et le recompte plusieurs fois.
- _____ 25. Avant de mettre une lettre à la poste, je la vérifie avec soin à plusieurs reprises.
- _____ 26. J'éprouve de la difficulté à prendre des décisions, même pour des choses sans importance.
- _____ 27. Parfois, je doute d'avoir fait des choses même si je sais les avoir faites.
- _____ 28. J'ai l'impression que je ne serai jamais capable d'expliquer clairement mes pensées, surtout quand je parle de choses importantes qui me touchent.
- _____ 29. Après avoir fait quelque chose avec soin, j'ai l'impression de l'avoir mal fait ou de ne pas l'avoir fini.
- _____ 30. Je suis quelquefois en retard parce que je m'attarde à faire certaines choses plus souvent que nécessaire.
- _____ 31. Je me crée des problèmes et des doutes au sujet de la plupart des choses que je fais.
- _____ 32. Quand je commence à penser à certaines choses, je deviens obsédé(e) par celles-ci.
- _____ 33. Des pensées déplaisantes me viennent à l'esprit contre ma volonté et je ne peux pas m'en débarrasser.
- _____ 34. Des blasphèmes ou des mots obscènes et grossiers me viennent à l'esprit et je ne peux pas m'en débarrasser.
- _____ 35. Mes pensées prennent leurs propres directions et j'éprouve de la difficulté à être attentif(ve) à ce qui se passe autour de moi.
- _____ 36. J'imagine des conséquences catastrophiques comme le résultat de mon inattention ou d'erreurs mineures que j'ai faites.
- _____ 37. Je pense ou me fais longtemps du souci au sujet du mal que j'aurais pu faire à quelqu'un sans m'en apercevoir.
- _____ 38. Quand j'entends parler d'un désastre, je pense que d'une manière ou d'une autre, c'est de ma faute.
- _____ 39. Sans raison, il m'arrive de m'inquiéter longuement au sujet d'une blessure ou d'une maladie que je pourrais avoir.
- _____ 40. Parfois je commence à compter des objets sans raison.
- _____ 41. J'ai l'impression que je dois me souvenir de numéros sans aucune importance.
- _____ 42. Quand je lis, j'ai l'impression d'avoir manqué des passages importants et de devoir les relire au moins deux ou trois fois.
- _____ 43. Je me préoccupe de me souvenir de choses sans importance et je fais des efforts pour ne pas les oublier.
- _____ 44. Quand une pensée ou un doute me vient à l'esprit, je dois examiner tous les aspects et je ne peux m'arrêter tant que je ne l'ai pas fait.
- _____ 45. Dans certaines situations, j'ai peur de perdre le contrôle et d'avoir des gestes embarrassants.
- _____ 46. Quand je regarde en bas d'un pont ou d'une fenêtre très élevée, je ressens l'impulsion de me lancer dans le vide.
- _____ 47. Quand je vois un train s'approcher, je pense parfois que je pourrais me jeter sous ses roues.
- _____ 48. À certains moments, je suis tenté(e) d'enlever vivement mes vêtements en public.
- _____ 49. Quand je conduis un véhicule, je me sens parfois poussé(e) à frapper quelqu'un ou quelque chose.
- _____ 50. Voir des armes m'excite et m'amène à avoir des pensées violentes.
- _____ 51. Je deviens contrarié(e) et inquiet(e) à la vue de couteaux, poignards et autres objets pointus.
- _____ 52. Je ressens parfois quelque chose en moi qui me pousse à avoir des gestes vraiment insensés et contre ma volonté.
- _____ 53. Je ressens parfois le besoin de briser ou d'endommager des choses sans aucune raison.
- _____ 54. Je me sens parfois poussé(e) à voler quelque chose appartenant à quelqu'un d'autre,

même si cette chose m'est complètement inutile.

_____ 55. Je ressens parfois une irrésistible tentation de voler quelque chose à l'épicerie.

_____ 56. Je me sens parfois poussé(e) à blesser des enfants ou des animaux sans défense.

_____ 57. Je crois que je dois effectuer des gestes particuliers ou marcher d'une certaine manière.

_____ 58. Dans certaines situations, je me sens parfois poussé(e) à trop manger même si j'en deviens malade.

_____ 59. Quand j'apprends qu'il y a eu un suicide ou un crime, je me sens longtemps bouleversé(e) et j'éprouve de la difficulté à arrêter d'y penser.

_____ 60. Je me crée des soucis inutiles à propos des microbes et des maladies.

- | | |
|--|--|
| 16. J'ai l'impression d'avoir causé du tort aux autres. | |
| 17. Je pense que je peux provoquer ma mort ou celle des autres par mes pensées. | |
| 18. Je me sens obligé(e) de laver tout ce qui vient de l'extérieur. | |
| 19. Je suis préoccupé(e) par la pensée que je pourrais faire du mal à quelqu'un voire le tuer sans le vouloir. | |
| 20. Je me sens obligée(e) de me relaver lorsque j'ai une pensée de contamination ou de saleté. | |
| 21. Je me sens obligé(e) de relire ou de réécrire pour être sûr(e) de ce que j'ai fait. | |
| 22. Je doute de ce que je fais au point de vérifier les choses plus d'une fois. | |
| 23. J'ai l'impression qu'un léger contact avec les sécrétions corporelles (sueur, salive, urine, sperme) est dangereux et peut contaminer mes vêtements et tout ce qui m'appartient. | |
| 24. Je me sens mal à l'aise si je n'ai pas été capable de faire quelque chose exactement comme je l'aurais souhaité. | |
| 25. Je me sens obligé(e) d'enlever la moindre poussière sur les meubles ou par terre dès que je la vois et quel que soit le moment. | |
| 26. J'imagine que je pourrais nuire à moi-même ou aux autres, cette pensée survenant sans aucune raison. | |
| 27. Je suis préoccupé(e) outre mesure par les microbes ou les maladies. | |
| 28. Je me sens obligé(e) de compter mentalement ou d'énumérer certains objets. | |
| 29. Toute autre pensée qui vous perturbe (écrivez-la et donnez-lui une note). | |

V. ÉCHELLE D'ÉVALUATION DE QUATRE RITUELS CIBLES (*FOUR TARGET RITUALS*)

reproduit d'après Bouvard et Cottraux, 2002 (137) © Masson.

Nom : Date :

Rituel 1.....

Rituel 2.....

Rituel 3.....

Rituel 4.....

Rituel	1	2	3	4	Totaux
Temps					
Malaise					

<i>Temps</i>		<i>Malaise</i>
L'activité prend à peu près le même temps que pour tout le monde. Pas besoin de répéter ou d'éviter.	0	Pas de malaise
	1	
L'activité prend environ deux fois le temps nécessaire à tout le monde, ou doit être répétée deux fois.	2	Léger malaise
	3	
L'activité prend environ trois fois le temps nécessaire à tout le monde, ou doit être répétée trois fois.	4	Malaise modéré
	5	
L'activité prend environ quatre fois le temps nécessaire à tout le monde, ou doit être répétée quatre fois.	6	Grand malaise
	7	
L'activité prend environ cinq fois le temps nécessaire à tout le monde, ou doit être répétée cinq fois.	8	Malaise extrême

Veillez noter dans la case ci-contre le temps passé chaque jour pour l'ensemble des rituels (incluant les quatre principaux)...

Choisissez dans l'échelle ci-dessous le chiffre approprié :

0	1	2	3	4	5	6	7	8
0-5 min	5-15 min	15-45 min	45-75 min	1 h 15-2 h	2-3 h	3-5 h	5-8 h	8 h

VI. ÉCHELLE D'ÉVALUATION DES OBSESSIONS

reproduit d'après Bouvard et Cottraux, 2002 (137) © Masson.

Nom : Date :

Obsession 1
 Obsession 2
 Obsession 3
 Obsession 4

Les échelles ci-dessous vous permettent de chiffrer de 0 à 8 vos obsessions en fonction :
 - du temps que vous y passez ;
 - de l'intensité des malaises que vous ressentez.

Veuillez donner une note temps et une note malaise à chacune de vos obsessions en utilisant le tableau suivant.

<i>Temps</i>		<i>Malaise</i>
0-5 minutes	0	Aucun malaise
5-15 minutes	1	
15-45 minutes	2	Malaise léger
45-75 minutes	3	
75 minutes – 2 heures	4	Malaise modéré
2 – 3 heures	5	
3 – 5 heures	6	Malaise important
5 – 8 heures	7	
8 heures ou plus/jour	8	Malaise extrême

Note :

	Obsession 1	Obsession 2	Obsession 3	Obsession 4
Temps	_____	_____	_____	_____
Malaise	_____	_____	_____	_____

VII. ÉCHELLE D'ÉVALUATION GLOBALE DU FONCTIONNEMENT (EGF) - AXE V DU DSM-IV-TR

Reproduit d'après le DSM-IV-TR, 2004 (75) © Masson.

Évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

Code (N.-B. : Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié : p. ex : 45, 68, 72)

- 100 | **Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de**
91 | **syntômes.**
- 90 | **Syntômes absents ou minimes** (p. ex., anxiété légère avant un examen), **fonctionnement satisfaisant**
81 | **dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace,**
en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les
jours (p. ex., conflit occasionnel avec des membres de la famille).
- 80 | **Si des syntômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs**
71 | **de stress** (p. ex., des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; **pas plus qu'une altération**
légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., retard temporaire du travail scolaire).
- 70 | **Quelques syntômes légers** (p. ex., humeur dépressive et insomnie légère) **ou une certaine difficulté dans**
61 | **le fonctionnement social, professionnel ou scolaire** (p. ex., école buissonnière épisodique ou vol en
famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles
positives.
- 60 | **Syntômes d'intensité moyenne** (p. ex., émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de
51 | **panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou**
scolaire (p. ex., peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).
- 50 | **Syntômes importants** (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les
41 | **grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire** (p. ex.,
absence d'amis, incapacité à garder un emploi).
- 40 | **Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication** (p. ex., discours par
31 | **moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex., le travail,**
l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex., un homme déprimé évite ses
amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que
lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école).
- 30 | **Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou troubles**
21 | **graves de la communication ou du jugement** (p.ex., parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés,
préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex., reste au lit
toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).
- 20 | **Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression** (p. ex., tentative de suicide sans attente
11 | **précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une**
hygiène corporelle minimale (p. ex., se barbouille d'excréments) **ou altération massive de la**
communication (p. ex., incohérence indiscutable ou mutisme).
- 10 | **Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave** (p. ex., accès répétés de violence) **ou incapacité**
1 | **durable à maintenir une hygiène corporelle minimale ou geste suicidaire avec attente précise de la**
mort.
- 0 | Information inadéquate.

RÉFÉRENCES

1. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE, Leaf PJ, Orvaschel H, et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(10):959-67.
2. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001;179:324-9.
3. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet* 2002;360(9342):1302-4.
4. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. La neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères. Paris: CCNE; 2002.
5. Mallet L. Protocole STOC. Traitement du trouble obsessionnel compulsif sévère par stimulation bilatérale continue à haute fréquence du noyau sous-thalamique. Paris: AP-HP; 2004.
6. American Psychiatric Association. Trouble obsessionnel compulsif. In: American Psychiatric Association, ed. *DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Texte révisé.* Paris: Masson; 2004. p. 525-33.
7. Hantouche EG, Bouhassira M, Lancrenon S, Ravily V, Bourgeois M. Prévalence des troubles obsessionnels compulsifs dans une large population française de patients consultant en psychiatrie. *L'Encéphale* 1995;21:571-80.
8. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progr Neurobiol* 2004;72(3):195-221.
9. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(4):335-41.
10. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(3):407-12.
11. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in *DSM-III* obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143(3):317-22.
12. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(10):949-58.
13. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(12):1094-9.
14. Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain Dev* 2003;25 Suppl 1:S55-61.
15. Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5(4):241-7.
16. Rasmussen SA, Tsuang MT. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1984;45(11):450-7.
17. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klein DF, Rabkin JG, ed. *Anxiety: new research and changing concepts.* New York: Raven Press; 1981. p. 117-36.
18. Clifford CA, Murray RM, Fulker DW. Genetic and environmental influences on obsessional traits and symptoms. *Psychol Med* 1984;14(4):791-800.
19. Leckman JF, Pauls DL, Zhang H, Rosario-Campos MC, Katsoyich L, Kidd KK, et al. Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116(1):60-8.
20. Hudziak JJ, van Beijsterveldt CEM, Althoff RR, Stanger C, Rettew DC, Nelson EC, et al. Genetic and environmental contributions to the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale. A cross-cultural twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(6):608-16.

21. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(1):76-84.
22. Albert U, Maina G, Ravizza L, Bogetto F. An exploratory study on obsessive-compulsive disorder with and without a familial component: are there any phenomenological differences? *Psychopathology* 2002;35(1):8-16.
23. Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 1999;88(1):38-43.
24. Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, et al. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet* 2000;67(6):1611-6.
25. National Institute of Mental Health. Genetics of obsessive-compulsive disorder: a collaborative study. 1996.
<http://clinicalstudies.info.nih.gov/cgi/detail.cgi?A_96-M-0124.html> [visited 21-9-2004].
26. Pato MT, Schindler KM, Pato CN. The genetics of obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatr Rep* 2001;3(2):163-8.
27. Goodman WK. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 18):27-32.
28. Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G, et al. 5-HT_{2A} promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7(10):1054-7.
29. Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (*COMT*), serotonin transporter (*5-HTT*) and serotonin 2A receptor (*5HT2A*) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav* 2004;3(2):75-9.
30. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(3):205-9.
31. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF, et al. Association between the dopamine receptor D4 (*DRD4*) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116(1):55-9.
32. Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2003;73(2):370-6.
33. Pato MT, Pato CN, Pauls DL. Recent findings in the genetics of OCD. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 6):30-3.
34. Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *CMAJ* 2001;165(10):1353-8.
35. Garvey MA, Giedd J, Swedo SE. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol* 1998;13(9):413-23.
36. Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(9):1120-6.
37. Aouizerate B, Burbaud P, Cuny E, Guehl D. Trouble obsessionnel-compulsif résistant : une nouvelle indication de la stimulation cérébrale profonde ? Protocole de recherche clinique avec bénéfice direct. Bordeaux: CHU Pellegrin; 2002.
38. Lacerda ALT, Dalgarrondo P, Caetano D, Haas GL, Camargo EE, Keshavan MS. Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2003;27(4):657-65.
39. Cottraux J, Gérard D. Neuroimaging and neuroanatomical issues in obsessive-compulsive disorder. Toward an integrative model-perceived impulsivity. In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter MA, ed. *Obsessive-compulsive disorder: theory, research, and treatment*. New York: The Guilford Press; 1998. p. 154-79.
40. Cottraux J, Gérard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, le Bars D, et al. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res* 1996;60(2-3):101-12.

41. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(7):595-606.
42. Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L, et al. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectr* 1998;3(7):37-43.
43. Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, et al. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 2000;30(5):1037-50.
44. Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al. Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54(7):751-6.
45. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(6):564-76.
46. Phillips ML, Mataix-Cols D. Patterns of neural response to emotive stimuli distinguish the different symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2004;9(4):275-83.
47. Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Lorch E, Madden R, Ivey J, et al. Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(4):826-32.
48. Organisation mondiale de la santé. Trouble obsessionnel - compulsif. In: Organisation mondiale de la santé, ed. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. CIM-10. Genève: OMS; 1993. p. 362.
49. Ball SG, Baer L, Otto MW. Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder in behavioral treatment studies: a quantitative review. *Behav Res Ther* 1996;34(1):47-51.
50. Summerfeldt LJ, Richter MA, Antony MM, Swinson RP. Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behav Res Ther* 1999;37(4):297-311.
51. Hantouche EG, Lancrenon S. Typologie moderne des symptômes et des syndromes obsessionnels compulsifs : résultats d'une large étude française chez 615 patients. *L'Encéphale* 1996;22 Spec No 1:9-21.
52. Welkowitz LA, Struening EL, Pittman J, Guardino M, Welkowitz J. Obsessive-compulsive disorder and comorbid anxiety problems in a national anxiety screening sample. *J Anxiety Disord* 2000;14(5):471-82.
53. Crino RD, Andrews G. Obsessive-compulsive disorder and axis I comorbidity. *J Anxiety Disord* 1996;10(1):37-46.
54. Hantouche EG, Kochman F, Demonfaucon C, Barrot I, Millet B, Lancrenon S, et al. TOC bipolaire : confirmation des résultats de l'enquête "ABC-TOC" dans deux populations de patients adhérents versus non adhérents à une association. *L'Encéphale* 2002;28:21-8.
55. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):346-51.
56. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 6):20-9.
57. Cottraux J, Messy P, Marks IM, Mollard E, Bouvard M. Predictive factors in the treatment of obsessive-compulsive disorders with fluvoxamine and/or behaviour therapy. *Behav Psychother* 1993;21:45-50.
58. Hantouche EG, Bouhassira M, Lancrenon S. Suivi prospectif sur une période de 12 mois d'une cohorte de 155 patients souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif : phase III de l'enquête nationale DRT-TOC. *L'Encéphale* 2000;26(6):73-83.
59. Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):9-13.
60. Sauteraud A. Le trouble obsessionnel compulsif : le manuel du thérapeute. Paris: Odile Jacob; 2005.

61. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(11):1006-11.
62. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(11):1012-6.
63. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS).
<<http://www.workplacementalhealth.org/toolsandresources/tools.cfm>> [visited 24-5-2005].
64. Mollard E, Cottraux J, Bouvard M. Version française de l'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown. *L'Encéphale* 1989;15(3):335-41.
65. Bouvard M, Sauteraud A, Note I, Bourgeois M, Dirson S, Cottraux J. Étude de validation et analyse factorielle de la version française de l'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown. *J Théor Comport Cogn* 1992;2(4):18-22.
66. Sauteraud A, Quintard B, Lamagnere F, Koleck M, Menny JC. Construction et validation d'un questionnaire d'auto-évaluation du trouble obsessionnel compulsif : l'auto-Yale-Brown : structure factorielle, validité convergente, fidélité test-retest [abstract]. 5^{es} journées scientifiques de l'Association francophone de formation et de recherche en thérapie comportementale et cognitive. Lyon 27-29 mai 1999.
67. Marks IM, Hallam RS, Connolly J, Philpott R. *Nursing in behavioural psychotherapy*. London: Royal College of Nursing; 1977.
68. Cottraux J, Bouvard M, Légeron P. *Méthodes et échelles d'évaluation des comportements*. Issy-les-Moulineaux: EAP; 1985.
69. Cottraux J, Bouvard M, Defayolle M, Messy P. Validity and factorial structure study of the compulsive activity checklist. *Behav Ther* 1988;19:45-53.
70. Sanavio E. Obsessions and compulsions: the Padua Inventory. *Behav Res Ther* 1988; 26(2):169-77.
71. Freeston MH, Ladouceur R, Letarte H, Thibodeau N, Gagnon F. *Inventaire de Padova*. Québec: Université de Laval; 1991.
72. van Oppen P. Obsessions and compulsions: dimensional structure, reliability, convergent and divergent validity of the Padua Inventory. *Behav Res Ther* 1992;30(6):631-7.
73. Bouvard M, Mollard E, Cottraux J, Guérin J. Étude préliminaire d'une liste de pensées obsédantes. Validation et analyse factorielle. *L'Encéphale* 1989;15(3):351-4.
74. Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: I. *Br J Psychiatry* 1980;136:1-25.
75. American Psychiatric Association. Échelle d'évaluation globale du fonctionnement EGF (échelle G.A.F ou Global Assessment of Functioning Scale). In: American Psychiatric Association, ed. *DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Texte révisé. Paris: Masson; 2004. p. 38-41.
76. Bouvard M. Thérapie cognitive. In: Bouvard M, ed. *Les troubles obsessionnels compulsifs*. Paris: Masson; 2003. p. 85-102.
77. Nef F, Philippot P. Thérapie comportementale. In: Bouvard M, ed. *Les troubles obsessionnels compulsifs*. Paris: Masson; 2003. p. 57-84.
78. van Balkom AJLM, van Oppen P, Vermeulen AWA, van Dyck R. A meta-analysis on the treatment of obsessive compulsive disorder: a comparison of antidepressants, behavior, and cognitive therapy. *Clin Psychol Rev* 1994; 14(5): 359-81.
79. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 1998;136(3):205-16.
80. van Balkom AJLM, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, Hoogduin KAL, van Dyck R. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Nerv Mental Dis* 1998;186(8):492-9.
81. Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Räuchle H, Hand I, König A, Münchau N, et al. Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *Br J Psychiatry* 1998;173(Suppl 35):71-8.

82. Cottraux J, Note I, Yao SN, Lafont S, Note B, Mollard E, et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom* 2001;70(6):288-97.
83. McLean PD, Whittal ML, Thordarson DS, Taylor S, Söchting I, Koch WJ, et al. Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol* 2001;69(2):205-14.
84. Abramowitz JS. Variants of exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Behav Ther* 1996;27:583-600.
85. Baer L, Greist JH. An interactive computer-administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 12):23-8.
86. Greist JH, Marks IM, Baer L, Kobak KA, Wenzel KW, Hirsch MJ, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry* 2002;63(2):138-45.
87. Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 4):1-72.
88. Broatch JW. Obsessive-compulsive disorder: adding value to treatment through patient support groups. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl 5):89-94.
89. Himle JA, Rassi S, Haghightgou H, Krone KP, Nesse RM, Abelson J. Group behavioral therapy of obsessive-compulsive disorder: seven vs. twelve-week outcomes. *Depression Anxiety* 2001;13(4):161-5.
90. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995;166(4):424-43.
91. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3):309-17.
92. Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(2):69-76.
93. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B, et al. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(1):76-82.
94. Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):267-71.
95. Todorov C, Freeston MH, Borgeat F. On the pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: is a consensus possible? *Can J Psychiatry* 2000;45(3):257-62.
96. Jenike MA. Augmentation strategies for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1993;1(1):17-26.
97. McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: a review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10(3):127-37.
98. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):565-8.
99. Jefferson JW. Algorithm for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1995;31(3):487-90.
100. Feldman RP, Alterman RL, Goodrich JT. Contemporary psychosurgery and a look to the future. *J Neurosurg* 2001;95(6):944-56.
101. Lopes AC, de Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, del Porto JA, Miguel EC. Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):61-5.
102. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Rapport d'étape : évaluation de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson idiopathique. Paris: Anaes; 2002.
103. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345(13):956-63.

104. Cottraux J. Trouble obsessionnel compulsif. *Encycl Méd Chir Psychiatrie* 2004;37-370-A-10.
105. Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, et al. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 2001;62(7):535-40.
106. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(2):181-91.
107. Ballenger JC. Treatment of anxiety disorders to remission. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 12):5-9.
108. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(5):384-92.
109. Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuro-psychiatr Clin Neurosci* 1994;6(4):467-77.
110. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173(Suppl 35):79-90.
111. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(2):199-212.
112. Polosan M, Millet B, Bougerol T, Olié JP, Devaux B. Traitement psychochirurgical des TOC malins : à propos de trois cas. *L'Encéphale* 2003;29(6):545-52.
113. Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists. Neurosurgery for mental disorder. London: Royal College of Psychiatrists; 2000.
114. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):269-75.
115. Lippitz B, Mindus P, Meyerson BA, Kihlström L, Lindquist C. Obsessive compulsive disorder and the right hemisphere: topographic analysis of lesions after anterior capsulotomy performed with thermocoagulation. *Acta Neurochir* 1997;68(Suppl):61-3.
116. Montoya A, Weiss AP, Price BH, Cassem EH, Dougherty DD, Nierenberg AA, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leucotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 2002; 50(5):1043-9.
117. Price BH, Baral I, Cosgrove GR, Rauch SL, Nierenberg AA, Jenike MA, et al. Improvement in severe self-mutilation following limbic leucotomy: a series of 5 consecutive cases. *J Clin Psychiatry* 2001;62(12):925-32.
118. Sachdev P, Trollor J, Walker A, Wen W, Fulham M, Smith JS, et al. Bilateral orbitomedial leucotomy for obsessive-compulsive disorder: a single-case study using positron emission tomography. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35(5):684-90.
119. Ballantine HT, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987; 22(7):807-19.
120. Jenike MA, Baer L, Ballantine T, Martuza RL, Tynes S, Giriunas I, et al. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(6):548-55.
121. Bridges PK, Bartlett JR, Hale AS, Poynton AM, Malizia AL, Hodgkiss AD. Psychosurgery: stereotactic subcaudate tractotomy. An indispensable treatment. *Br J Psychiatry* 1994; 165(5):599-611.
122. Cosyns P, Gabriëls L, Nuttin B. Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Verhandelingen* 2003; 65(6):385-99.
123. Nuttin BJ, Gabriëls LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andréewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52(6):1263-72.

124. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(4):275-82.
125. Gabriëls L. Electrical brain stimulation in treatment refractory obsessive-compulsive disorder [thesis]. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2004.
126. Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie MN, Chanalet S, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg* 2004;100(6):1084-6.
127. Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg* 2003;98(5):1104-8.
128. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety- disorders. *J Chem Neuroanat* 2003;26(4):293-9.
129. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg* 2004;101(4):682-6.
130. National Institute of Mental Health. Deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive compulsive disorder. 2004. <<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00057603?order=18>> [visited 4-6-2004].
131. Rezai AR, Phillips M, Baker KB, Sharan AD, Nyenhuis J, Tkach J, et al. Neurostimulation system used for Deep Brain Stimulation (DBS): MR safety issues and implications of failing to follow safety recommendations. *Invest Radiol* 2004;39(5):300-3.
132. Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP, Burchiel KJ. DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage. *Neurology* 2001;56(10):1384-6.
133. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S162-6.
134. Piasecki SD, Jefferson JW. Psychiatric complications of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 2004;65(6):845-9.
135. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Courtay A, Dunbavand A, Rolland-Burger L, Perrin JP, Baffert S, et al. Stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. Paris: CEDIT; 2002.
136. Bouvard M, Cottraux J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. 2e édition. Paris: Masson; 2000.
137. Bouvard M, Cottraux J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. 3e édition. Paris: Masson; 2002.